

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 1

Travail du Laboratoire de Pharmacie chimique et Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et Pharmacie

Contribution à l'étude
des
dérivés nitrés et aminés
du Gardénal et du Rutonal

THÈSE

pour l'obtention du grade de PHARMACIEN-SUPÉRIEUR

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 28 Novembre 1931

PAR

François POSTIC

Pharmacien-Lieutenant

Né le 12 Janvier 1906 à ROSCOFF (Finistère)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE des DÉRIVÉS NITRÉS et AMINÉS
du GARDÉNAL et du RUTONAL

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 1

Travail du Laboratoire de Pharmacie chimique et Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et Pharmacie

Contribution à l'étude
des
dérivés nitrés et aminés
du Gardénal et du Rutonal

THÈSE

pour l'obtention du grade de PHARMACIEN-SUPÉRIEUR
présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Le 28 Novembre 1931

PAR

François POSTIC

Pharmacien-Lieutenant

Né le 12 Janvier 1906 à ROSCOFF (Finistère)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

—
1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etiemme MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	X.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie M. CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Leon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	NOEL	ROCHET (Ph.)	CHAMBON
ROCHAIX	DUMAS	WERTHEIMER	CIBERT
RHENTER	DUFOURT	GATE	EPARVIER
MAZEL	DEVIC	BERNHEIM	GUILLEMINET
SANTY	GABRIELLE	DECHAUME	MORENAS
CHALIER (André)	MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REPATTU (Ch.)
CHALIER (Joseph)			



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LEULIER, président; MOREL, assesseur;
MANCEAU et CHAMBON, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA MÈRE ET MON PÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES SŒUR ET FRÈRES

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER

Professeur de Pharmacie chimique et Pharmacologie

Professeur agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

Professeur de Chimie organique et Toxicologie

Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MANCEAU

Professeur de Botanique et Matière médicale

Professeur agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHAMBON

Pharmacien en Chef de l'Hôtel-Dieu

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET PHARMACIE DE LYON
ET DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

A MES CHEFS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DESGENETTES

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE des DÉRIVÉS NITRÉS et AMINÉS du GARDÉNAL et du RUTONAL

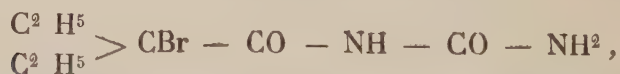
Introduction

Dans le royaume des hypnotiques, le coefficient de partage invoqué par Hans MEYER et OVERTON comme facteur déterminant de la narcose, règne en maître.

Non pas certes qu'il soit une explication d'action. « La théorie d'OVERTON, écrit le Professeur H. COUTIÈRE, dont on connaît la brillante fortune, est un curieux exemple de ces sortes de compromis qui s'établissent pour un temps entre le réel et l'explication. Elle s'échafaude sur quelques vérités indiscutables : présence de lipoïdes cellulaires, que la tension superficielle rassemble en une frontière plus compacte (?) accord impressionnant entre une telle structure et la pénétration des anesthésiques, solubles dans les lipoïdes dans la mesure où les lipoïdes sont eux-mêmes solubles dans les anesthésiques. Formulée ainsi, la théorie est d'une criante insuffisance puisqu'elle ne tient nul compte de la masse essentielle des principes insolubles dans les lipoïdes, qui entrent, pourtant, grâce au ciel, avec une profusion et une vitesse évidentes. Pourtant, tous les ouvrages classi-

ques ont dormi, au moins un instant, sur ce mol oreiller, comme si, après tout, la moindre trêve était bonne à prendre dans la marche sans fin vers la vérité vraie. Le réveil s'est fait de différentes façons. Quand une réussite brillante se produit dans un domaine, il est rare qu'elle ne modifie pas, par résonance, les conceptions avoisinantes sur les difficultés en cours, plus simplement, il y a une mode intellectuelle. La mosaïque du développement, de W. Roux, à l'époque où elle se portait, a fait naître l'idée d'une « membrane en mosaïque », si commode, avec des « douanes » lipoidiques pour les substances adéquates, et aqueuses pour les sels et les sucres, mais il y manque des heures de fermeture, sans quoi tout risque de passer ».

L'étude pharmacodynamique de certains corps permet, cependant, de dire que, pour n'être pas d'une valeur absolue, le coefficient de partage peut constituer un guide précieux au point de vue physiologique et, en présence d'un produit nouveau, une sorte de moyen prophétique pour conclure à une hypnose possible ou douteuse. Les relations entre le coefficient de partage et l'activité physiologique ont pu être mises en évidence par l'étude systématiquement menée de corps d'une même série, et s'il n'y a pas exacte proportionnalité, il y a des variations qui s'accordent avec les effets observés. C'est ainsi que l'adaline, uréide de l'acide α -bromo isocaproïque, de formule :



est douée de propriétés hypnotiques. Son coefficient de partage est de 1,2.

Par suite, il était intéressant de voir si les isomères de l'acide α -bromo isocaproïque étaient également hypnotiques.

A cet effet, MM. TIFFENEAU et ARDELY (1) étudient les propriétés de l'uréide de l'acide α -bromo caproïque normal. Elle possède comme coefficient de partage 0,1 et s'est montrée dépourvue de propriétés hypnotiques.

Un autre exemple est fourni par les dérivés de l'acide valérianique, étudiés par M. van ECKOUT (2). Il arrive aux résultats suivants :

L' α -bromo valérylurée normale n'est pas hypnotique ;

L' α -bromo isovalérylurée possédant cette propriété ;

L' α -bromo éthylméthylacétylurée est encore plus active.

Or, les coefficients de partage de ces différents corps sont respectivement 0,64, 1,33, 1,90.

L'étude de la variation du coefficient de partage dans la série barbiturique a été faite en fonction de substituants neutres qui viennent se fixer sur le noyau de l'acide barbiturique.

Physiologiquement inactif, l'acide barbiturique est chimiquement doué d'une grande aptitude réactionnelle, due à la labilité des hydrogènes acides du groupement malonique. Dans l'acide malonique, en effet, les hydrogènes peuvent être remplacés par des métaux alcalins, métaux qui, par application d'une réaction générale en chimie organique, sont susceptibles à leur tour de faire place à tout une série de radi-

caux neutres. Ainsi sont préparés ces différents produits qui constituent la classe des Véronalides.

La substitution d'un seul hydrogène par un reste méthyl ou éthyl donne, dans l'un et l'autre cas, un corps dépourvu d'action physiologique, mais déjà une double substitution aboutissant à l'éthylméthylmalonylurée, fournit un corps faiblement hypnotique.

Si l'on substitue par deux radicaux éthyl, on arrive à la diéthylmalonylurée qui se montre très active. Au surplus, ses propriétés hypnotiques furent découvertes par hasard et depuis elle est employée en thérapeutique sous le nom de Véronal.

L'étude de cette série a été reprise par M. TIFFE-NEAU et ses collaborateurs : « Notamment la série des éthylalcoyl-barbituriques fut poussée jusqu'au nonyl éthyl avec quelques lacunes concernant l'éthylhexyl-barbiturique et l'éthyl-octyl-barbiturique.

Ces divers composés se montrèrent tous très actifs par injection intraveineuse de leurs dérivés sodés, les termes élevés exerçant une action sidérante, par contre, les termes inférieurs, notamment le butyl-éthyl, l'isobutyléthyl et l'amyléthyl, tout en se montrant aussi efficaces, étaient d'une action moins rapide, mais d'une plus longue durée. C'est d'ailleurs surtout par la voie buccale que ces produits parurent réellement supérieurs aux autres termes de la même série (3) ».

La fixation sur la molécule de l'acide barbiturique de groupements non-saturés, de deux restes allyl, par exemple, est suivie de modifications de l'activité physiologique, attestant l'intensité de l'action de ces

groupements. Ainsi, la diallyl-malonylurée, ou Dial, est un excellent hypnotique auquel on reconnaît une action quatre fois plus énergique que celle du Véronal.

Si, délaissant les groupements aliphatiques, on introduit le reste phényl, l'action hypnotique s'accroît encore.

La méthylphénylmalonylurée, ou Rutonal, est un narcotique puissant, moins actif cependant que l'éthylphénylmalonylurée, ou Gardénal, plus toxique.

L'influence de ces différents substituants a également été étudiée dans la série des sulfones. La conclusion des recherches faites est que la fonction hypnogène se trouve, dans ce cas, dévolue au radical éthyl. Ce qui, évident dans la série barbiturique, le serait moins dans celle des disulfones.

En 1926, L. VELLUZ (4) étudie l'influence du lipide solvant et conclut à une action élective des groupements —OH et —COOH, ainsi que des liaisons éthyléniques dans la fixation des hypnotiques par les corps gras.

Nous avons pensé qu'il serait peut-être intéressant d'étudier les variations du coefficient de partage du Gardénal et Rutonal, après saturation partielle, nitration ou amination de leur noyau benzénique.

Pour connaître l'influence des radicaux —NO² et —NH², nous avons donc été amené à préparer les dérivés nitrés, déjà connus pour le Gardénal, et les dérivés aminés, à notre connaissance non isolés, du Gardénal et Rutonal.

Ces amines obtenues, nous les avons étudiées du

point de vue chimique. Nous en avons préparé les principaux sels dont nous rapportons, après chacune d'elles, les propriétés.

L'introduction, dans la molécule d'un corps organique d'un groupement aminé, conférant, en général, à ce dernier des propriétés excitantes incompatibles avec les propriétés hypnotiques, le radical —NH^2 pouvait, à *priori*, être considéré comme néfaste.

D'autre part, « on peut rencontrer, dit M. E. FOURNEAU (5), des hypnotiques dans n'importe quelle famille de la chimie organique aux seules conditions principales suivantes :

1° Ils ne peuvent contenir les fonctions acides vraies ou basiques, ou, s'ils les contiennent, elles ne doivent pas être trop accusées.

2° Ils doivent avoir un certain degré de stabilité.

3° Ils ne doivent pas être trop solubles dans l'eau, sinon ils doivent être solubles dans l'éther et dans l'huile en proportions plus grandes que dans l'eau ».

Les dérivés nitrés et aminés étudiés réalisant les deux premières conditions et une partie de la troisième, il eut été intéressant de saisir avec une disparition du pouvoir hypnotique des variations peu importantes du coefficient de partage, comme d'ailleurs d'observer de larges variations avec le maintien du même pouvoir hypnotique.

Nous avons donc étudié d'abord les variations du coefficient de partage du Gardénal et Rutonal en fonction de ces substituants.

Puis l'expérimentation physiologique a été instituée sur le cobaye, et nous avons été amené à consta-

ter une fois de plus que l'abaissement du coefficient de partage coïncide avec la diminution ou la disparition du pouvoir hypnotique.

Si l'amination enlève au Gardénal ou Rutonal cette propriété physiologique, elle semble bien leur en conférer une nouvelle, et, en temps opportun, nous signalerons l'hypothermie provoquée chez le cobaye après ingestion du corps aminé.

C'est par cette étude expérimentale que nous terminons le présent travail, sans que nous ayons la prétention d'avoir épuisé le sujet.

Il nous aurait plu, par exemple, devant nos essais négatifs, de mieux étudier l'alcoylation de nos amines, d'isoler et étudier les diazoïques dérivés qui sont très stables.

L'année s'achève et le temps nous ferait défaut pour mener à bien ces problèmes à peine ébauchés. Il nous sera agréable, dans un avenir que nous espérons proche, de revenir à eux.

Car le Maître a passé, qui, par un exemple de tous les instants, nous aura donné le goût du travail et de la recherche. Ses conseils éclairés auront été pour nous d'un précieux concours. De sa grande bonté, sa sollicitude pour un être cher et nous-même, il nous plaira toujours d'évoquer le souvenir. Que M. le Professeur LEULIER veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance et de notre entier dévouement.

A M. le Professeur MOREL, nous devons de nous avoir initié à la chimie organique. Il nous a fait le

grand honneur d'accepter d'être notre juge. Qu'il nous permette de l'en remercier respectueusement.

Auprès de M. le Professeur MANCEAU, pendant ces années passées à l'Ecole de Santé, nous aurons toujours trouvé un chaleureux accueil. Nous ne l'oublierons jamais et sommes heureux de lui exprimer ici notre vive gratitude.

Pour leur enseignement, nous sommes tributaire de tous nos Maîtres de la Faculté. Qu'ils veuillent bien trouver ici la marque de toute notre gratitude.

CHAPITRE PREMIER

Identification des produits obtenus

Pour identifier les corps par nous préparés, nous avons eu recours :

- 1° Au dosage de l'azote ;
- 2° A la détermination du point de fusion.

1° DÉTERMINATION DU POINT DE FUSION

Des principaux caractères physiques de la pureté d'un corps le plus important est le point de fusion ; mais aussi le plus variable parce que pas constamment pris dans les mêmes conditions.

Dès à présent, il nous semble devoir indiquer la façon dont nous avons toujours opéré cette détermination.

Nous nous sommes servi du bloc de Maquenne. Une première indication nous était fournie par l'échauf-

fement progressif du bloc. Le point de fusion étant ainsi obtenu, le bloc était encore chauffé de façon à faire monter le thermomètre de quelques degrés. La flamme était alors réglée de façon à faire tomber d'un degré environ par minute la température. A chaque chute de un degré on observe le point de fusion du corps étudié, et le point de fusion définitivement adopté est celui pour lequel, la température du thermomètre allant lentement décroissant, le produit cesse de fondre.

De cette façon, nous avons obtenu, par exemple, pour point de fusion du Rutonal 229° au lieu de 225° donné comme point de fusion de ce produit.

2° DOSAGE DE L'AZOTE

Au cours de nos recherches, nous avons constamment fait appel au dosage de l'azoté. Aussi rapportons-nous ici la technique détaillée des opérations.

Pour la rédaction de ce paragraphe relatif au dosage de l'azote dans les corps organiques préparés, nous nous sommes largement inspiré de la thèse de G. ARNOUX (6). Comme lui, pour effectuer ce dosage, nous avons adopté une méthode mixte. La destruction de la matière organique a été opérée suivant la méthode de KJELDAHL, modifiée par SISLEY et DAVID (7), et l'ammoniaque formée a été dosée au moyen de l'appareil de PARNAS et WAGNER.

Ce dosage comporte donc, et la destruction de la matière organique, et le micro-dosage de l'ammoniaque engendrée.

A. — *Minéralisation*

La méthode primitive de KJELDAHL pour la destruction de la matière organique permet de doser avec exactitude l'azote dans un grand nombre de substances. Mais il est des cas où la méthode est en défaut et donne des résultats trop faibles.

Aussi a-t-on proposé un très grand nombre de variantes au procédé original, soit pour le rendre plus bref, soit pour le généraliser. SISLEY et DAVID (7) préconisent comme catalyseur le mélange sulfate de cuivre et sulfate neutre de potassium. Ils appliquent, avec diverses modifications, ce procédé à la minéralisation des dérivés nitrés, nitrosés, azoxyques et azoïques.

Nous nous sommes contenté du procédé déjà utilisé par SISLEY (8) en 1889 pour le dosage de N dans la fibroïne.

La technique est la suivante :

0 gr. 50 à 1 gr. de substance est chauffé dans un matras en pyrex de 250 cc. avec 0 gr. 50 de $\text{SO}^4 \text{Cu}$ anhydre, 10 gr. de $\text{SO}^4 \text{K}^2$ et 20 cc. de $\text{SO}^4 \text{H}^2$ à 66 B. On chauffe d'abord avec précaution et quand le mélange ne mousse plus, on chauffe plus vivement. En quinze ou trente minutes, les substances organiques les plus difficiles à détruire sont complètement minéralisées. La fin de l'attaque est indiquée par la coloration bleue du liquide réactionnel.

La rapidité de cette méthode est attribuable à la solubilité du catalyseur : sulfate de cuivre, en pré-

sence du bisulfate de potassium formé. On doit s'en tenir aux proportions indiquées, car une teneur plus grande en acide sulfurique, par exemple, diminue considérablement la rapidité de la destruction.

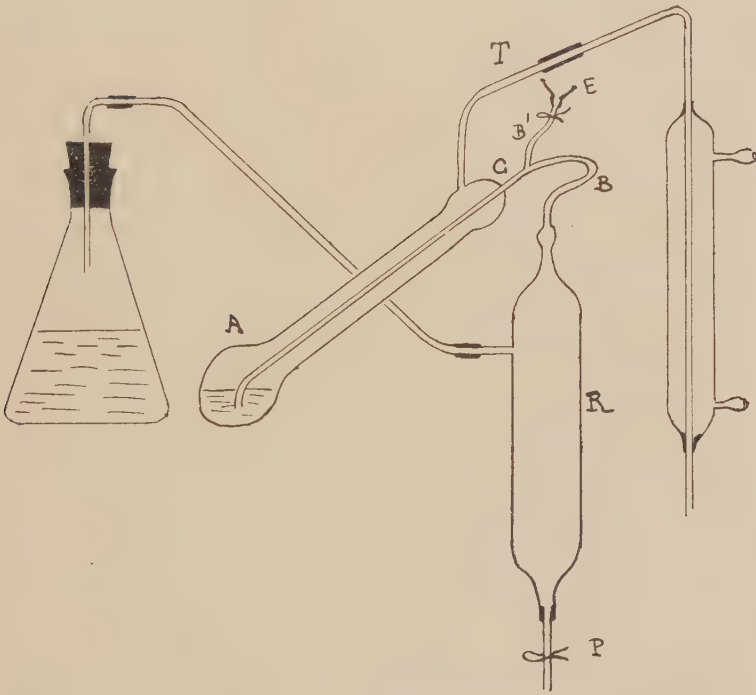
Nous avons généralement opéré sur cinquante centigrammes de substance. Quelquefois cependant, la prise d'essai a été légèrement inférieure ou supérieure et a oscillé entre quarante et cinquante-six centigrammes. Nous avons toujours employé la moitié des réactifs prescrits par SISLEY, à savoir : 0,25 de sulfate de cuivre, 5 gr. de sulfate de potassium et 10 cc. d'acide sulfurique à 66°. La combustion nous a demandé en moyenne une heure. Au début de l'opération, il y a un fort charbonnement et la fin de l'attaque est indiquée, comme nous l'avons déjà mentionné, par la coloration bleue franche du liquide, une coloration bleue verdâtre indiquant que l'opération n'est pas encore terminée. Par refroidissement on voit, en effet, se former à la surface du liquide un voile charbonneux.

B. — *Appareil de Parnas et Wagner*

Pour distiller l'ammoniaque formée dans l'opération précédente, nous avons fait usage de l'appareil de PARNAS et WAGNER, conçu pour la réalisation facile de séries de dosages par distillation.

Comme le montre le schéma ci-contre, il se compose d'un ballon A, à long col, terminé par un renflement en boule, auquel est soudé latéralement un tube soudé T. Ce tube est relié, au moyen d'un ajutage en

caoutchouc, à un second tube coudé dont la grande branche, disposée verticalement, est entourée d'un réfrigérant à eau. Ce tube T présente, de plus, du côté du ballon A, une boule d'HOPKINS, de façon à obliger la vapeur d'eau condensée à retomber dans le ballon A.



A l'extrémité de la branche verticale, on place un récipient contenant la solution titrée acide, dans laquelle viendra barboter la vapeur d'eau entraînant l'ammoniaque. Dans l'axe du ballon A, et pénétrant jusqu'à un demi-centimètre environ du fond, se

trouve le tube B d'arrivée de la vapeur d'eau. Ce tube est soudé en C au ballon A.

Extérieurement, ce tube B se divise en deux : la branche supérieure B' est reliée à un entonnoir E, — la branche inférieure s'orientant verticalement et se raccordant à un récipient R, servant à la vidange. Ce réservoir porte à son extrémité un caoutchouc muni d'une pince P et aussi une tubulure latérale le reliant à un générateur de vapeur d'eau.

Il va de soi que, en vue des lavages à opérer dans l'intervalle des distillations, tout l'appareil doit être de préférence en verre Pyrex.

Le produit de la destruction de la matière organique amené à 100 cc. avec une quantité suffisante d'eau distillée doit donner une solution limpide et bleue. Dix centimètres cubes de cette solution (soit 0 gr. 05 de substance, si l'on est parti de cinquante centigrammes) sont introduits dans le ballon A au moyen de l'entonnoir E. La pince étant ouverte, on allume le gaz sous le générateur de vapeur d'eau, dans lequel on a placé de l'eau distillée additionnée d'acide phosphorique et de permanganate de potassium, ce qui nous donnera de l'eau pure.

On verse ensuite dans un bécher un volume exactement mesuré de solution N/50 d'acide sulfurique. Il est évident que l'on doit en prendre une quantité suffisante pour assurer un excès d'acidité par rapport à l'alcali supposé d'après le poids de la prise d'essai.

Le bécher est maintenu sous le tube T, de telle fa-

çon que l'extrémité libre du tube plonge continuellement dans la solution acide. On ajoute dans le ballon A une quantité suffisante de lessive alcaline exempte d'ammoniaque. On ferme alors la pince P. Lorsque l'eau du générateur arrive à l'ébullition, on chauffe également le ballon A, de sorte qu'on distille l'ammoniaque dans un courant actif de vapeur d'eau. Les auteurs affirment que l'opération est terminée en trois minutes. Nous avons obtenu, au bout de ce temps de distillation, des taux d'azote inférieurs. Aussi avons-nous poussé la distillation pendant dix minutes dans toutes nos opérations.

Ce temps écoulé, on abaisse le bécher contenant l'acide titré de façon à dégager l'extrémité libre du tube T. On laisse chauffer encore quelques secondes pour que la vapeur d'eau qui se dégage entraîne les quelques gouttes adhérant à l'extrémité du tube. On arrête le chauffage. Il faut bien avoir soin de n'arrêter le chauffage que lorsque le tube T ne plonge plus dans l'acide, sinon le refroidissement amène un vide par condensation de la vapeur d'eau qui détermine une violente aspiration entraînant la solution acide dans le ballon A, à travers tout le tube T. Le dosage, dans ce cas, est non seulement à recommencer, mais tout l'appareil doit être lavé.

Sitôt le feu arrêté, lorsque toutes ces précautions sont prises, la condensation de l'eau dans le générateur produit un vide dans le récipient R et le contenu du ballon A est en quelques secondes aspiré dans R.

Par l'entonnoir E on ajoute de l'eau distillée dans A, qui est à son tour aspirée dans R. On peut, en quelques minutes, faire trois ou quatre lavages. Par la pince P, on vidange le récipient R.

L'appareil est de nouveau prêt à fonctionner.

C. — *Dosage de l'ammoniaque.*

A cet effet, on titrera l'excès de l'acide sulfurique N/50 par une solution correspondante de soude, en présence de rouge de méthyle. La teinte neutre est la teinte orangée intermédiaire entre le rosé (acide) et le jaune canari (alcalin). Par différence, on a la quantité d'acide saturé par l'ammoniaque provenant de la prise d'essai.

Cette méthode de dosage ne convient pas à tous les corps : elle est, par exemple, en défaut pour la morphine et l'oxydimorphine. Aussi avant de l'appliquer au dosage de l'azote dans les dérivés nitrés, aminés et dans certains sels, par nous préparés, nous avons opéré sur des corps de la série barbiturique, bien définis, et existant à l'état pur dans le commerce.

C'est ainsi que nous avons dosé l'azote dans le Véronal, le Dial, le Gardénal, le Rutonal...

Les résultats obtenus, consignés dans le tableau ci-dessous, montrent que la méthode s'applique bien pour cette série de corps.

Nous pourrions donc, dès lors, nous en servir pour fixer la constitution des corps préparés.

Corps étudiés	Prise d'essai	Sol. H ² N 50 absorbé	Azote calculé pour la prise d'essai	Azote pour 100	Azote calculé pour la formule
Dial . . .	0,55	25,5 26 25,6	0,0714 0,0728 0,07168	12,98) 13,28 13,11 13,09)	13,46
Sonéryl ..	0,4756	21 21,5 21,45	0,0588 0,0602 0,06006	12,36) 12,65 12,51 12,62)	13,20
Véronal ..	0,50	27,4 27,5 27,3	0,0767 0,077 0,07624	15,31) 15,40 15,31 15,24)	15,21
Phanodor	0,5528	22,5 22,45 22,3	0,063 0,06286 0,06244	11,39) 11,37 11,35 11,29)	11,86
Gardénal.	0,50	21,35 21,5 21,4	0,05978 0,0602 0,05992	11,95) 12,04 11,99 11,98)	12,07
Rutonal .	0,5394	23,7 23,65 23,8	0,06336 0,06622 0,0664	12,29) 12,27 12,28 12,30)	12,84

CHAPITRE II

Préparation des Nitro-Gardénal

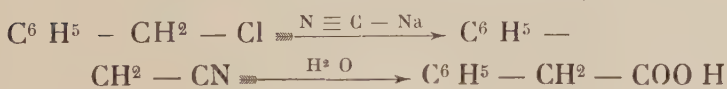
Séparation du Nitro-Gardénal

Dès le début de ce travail, nous avons indiqué le plan que nous nous proposons de suivre.

Il ne nous a cependant pas paru vain de rapporter en tête de ce chapitre, la synthèse de l'éthyl-phényl-malonylurée, ou Gardénal.

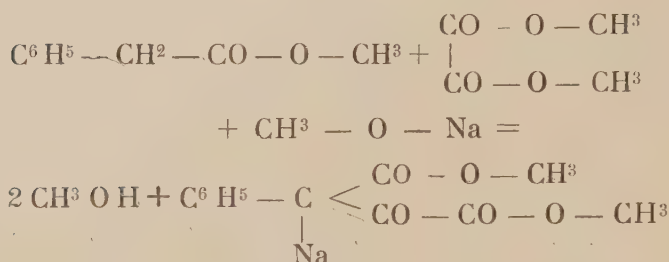
Pour la préparer, on traite le chlorure de benzyle, $C^6H^5-CH^2Cl$, par du cyanure de sodium, ce qui nous donne le nitrile phénylacétique dont l'hydratation conduit à l'acide correspondant.

On peut schématiser comme suit les réactions :

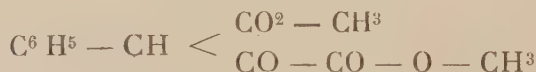


Cet acide phénylacétique, sous l'action de l'alcool méthylique, donne le phénylacétate de méthyle. On condense ce phénylacétate avec l'oxalate de méthyle,

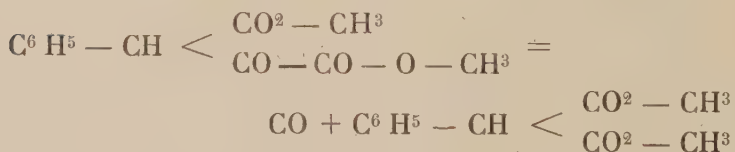
en présence d'alcool méthylique et de sodium, on a la réaction :



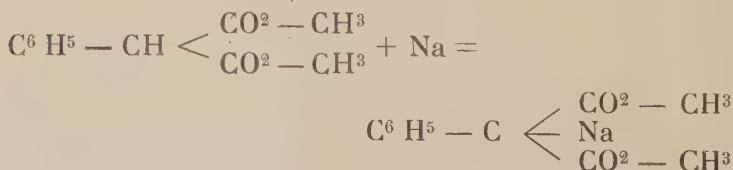
Ce dérivé sodé est traité par l'acide sulfurique, ce qui fournit l'éther correspondant :

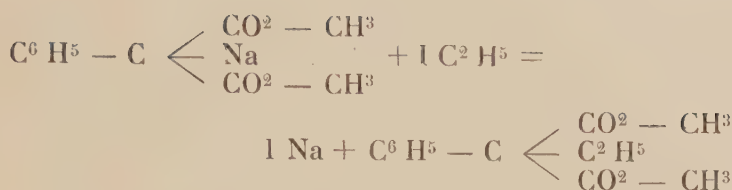


Cet éther est chauffé à 150-160° sous la pression de 10 m/m. Dans ces conditions, il perd CO et donne le phénylmalonate de méthyle :

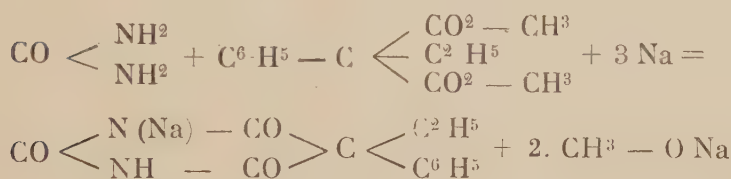


Puis, par actions successives du sodium et de l'iode d'éthyle, on en prépare le dérivé éthylé. On a :

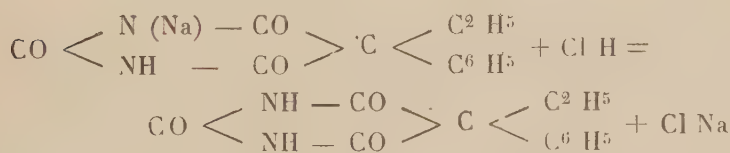




On additionne la solution alcoolique d'urée de ce phényl-éthylmalonate de méthyle et on soumet le tout à l'ébullition prolongée à reflux en présence de sodium. Il y a élimination de 2 molécules d'alcool et formation d'un uréide à chaîne fermée, qui contient un atome de sodium fixé sur un des atomes d'azote. On a ainsi le Gardénal sodique ;



Le mélange obtenu, légèrement acidifié par l'acide chlorhydrique, libère le Gardénal de sa combinaison sodique :



Le groupe des Véronalides possédant des réactions communes dont nous signalons, ci-dessous, quelques-unes d'entre elles, RANWÉZ se base sur l'existence de

ce noyau pour différencier le Gardénal des autres dérivés barbituriques.

a) Tous les Véronalides, par action des alcalis caustiques agissant à froid, dégagent de l'ammoniaque.

b) En solution dans l'acide azotique, tous les dérivés barbituriques précipitent par le réactif de MILLON.

c) Le sulfate mercurique, préparé selon la formule de DENIGES, ajouté goutte à goutte à une solution aqueuse de Véronalide, donne à froid un précipité blanc gélatineux, facilement soluble dans une trace d'acide chlorhydrique.

d) Le bichlorure de mercure en solution aqueuse saturée, ajouté goutte à goutte dans une solution d'acide barbiturique libre, ne donne pas de précipité, quel que soit l'acide.

A chaud, au B. M., à l'ébullition, dans un milieu où le bichlorure est contenu dans la proportion d'une partie pour quinze de liquide, seul le Dial, et, plus généralement les dérivés allylés, donnent un précipité.

Ces réactions qualitatives ne permettent guère de discriminer les uns des autres les Véronalides.

On peut les différencier par des mesures de certaines de leurs propriétés : tel le point de fusion, le taux d'acidité, ou le point de fusion des dérivés xanthylés, obtenus comme il l'est dit plus loin.

Les différents points de fusion des dérivés xanthylés ainsi obtenus, sont :

Pour le Gardénal = 218-219° ;

Pour le Véronal = 245-246° ;

Pour le Dial = 242-243°.

Le point de fusion du dérivé xanthylé du Rutonal est de 325°.

RANWEZ (9) indique, pour caractériser le Gardénal, l'opération suivante :

Dans un tube à essai, on place dix centigrammes du produit, cinquante centigrammes d'azotate de potassium et deux centi-cubes d'acide sulfurique concentré. On porte le tout au B. M. bouillant pendant dix minutes. La solution devient jaunâtre. On la verse dans dix centi-cubes d'eau froide. Il se forme un liquide limpide jaune, se troublant par refroidissement en donnant un précipité cristallin. Le mélange est sursaturé par de l'ammoniaque. Il y a dissolution du précipité et on obtient une teinte jaune intense.

Cette réaction est caractéristique, ce précipité et cette coloration n'étant obtenus avec les dérivés de la malonylurée exempts de noyaux aromatiques.

La réaction qui s'est passée est évidemment la nitration du noyau benzénique. Beaucoup de dérivés nitrés de la série aromatique sont jaunes et lorsqu'ils ont un caractère acide leur coloration s'intensifie considérablement par les alcalis. Ainsi le cas du trinitrophénol, ou acide picrique.

En variant les quantités d'acide azotique, par conséquent d'azotate de potassium, le temps de la réaction, l'auteur signale que les colorations obtenues varient en intensité. La teinte jaune s'accroît avec l'accroissement de la quantité d'acide, avec l'élévation de la température et la prolongation du temps de chauffe.

Les essais de dissolution et cristallisation dans l'alcool permettent de constater que les portions peu solubles sont constituées par des substances micro-cristallines blanches ou à peine jaunâtres. D'autres substances, plus solubles dans l'alcool, sont, au contraire, d'une coloration jaune citron intense.

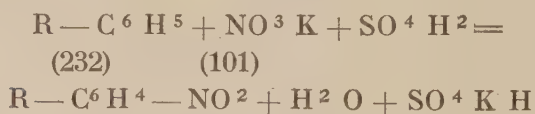
Ces caractères font admettre que les dérivés de nitration formés dans cette réaction sont multiples. Ils sont vraisemblablement constitués par des mélanges de produits mono et polynitrés.

PRÉPARATION

Pour la préparation des dérivés mono-nitrés, nous avons suivi la technique de RANWEZ.

On nitre à basse température, avec la quantité strictement nécessaire d'acide azotique pour fixer un seul groupement — NO².

Désignons par R le reste barbiturique. Nous pouvons écrire la réaction de nitration comme suit :



On dissout 23 gr. 20 de Gardénal dans 120 gr. d'acide sulfurique pur qu'on place dans un bécher de 500 centi-cubes. Le bécher est porté dans un cristalliseur contenant de la glace pilée. La solution est additionnée, par portions de un gramme environ, de douze grammes d'azotate de potassium finement pulvérisé, tout en remuant et en continuant de refroidir.

Le liquide s'est transformé en une pâte cristalline épaisse. Après trois heures de contact, cette pâte est versée dans trois cents centi-cubes d'eau froide. Quand le tout est revenu à la température ambiante, on filtre à la trompe à eau, sur grand creuset de Gooch, le précipité blanc abondant qui s'est formé. Ce précipité est recueilli, essoré et lavé à l'eau jusqu'à neutralité au tournesol des eaux de lavage. Le produit obtenu, bien blanc, est séché à l'air libre.

Le poids sec du produit brut recueilli est de 27 gr. 30. Le rendement théorique pour un mono nitro gardénal aurait dû être de 27,70. Le rendement

effectif correspond donc aux $\frac{98,55}{100}$ de la théorie.

Ce rendement élevé montre la marche parfaite de la réaction et la faible solubilité du produit obtenu dans l'eau.

Le corps ainsi isolé est donc vraisemblablement du mono nitro gardénal :



SÉPARATION DES ISOMÈRES

Pour savoir si on a affaire à un corps unique ou à un mélange d'isomères, RANWEZ indique les purifications suivantes :

1° *Traitement à l'alcool à 95°.* — Les 27 gr. 30 (RANWEZ, partant de 23,20 de Gardénal obtenait 27,62 de dérivé nitré) sont traités par 800 centi-cubes d'alcool à 95° à l'ébullition.

Une partie demeure insoluble dans cet alcool bouillant, soit 6 gr. 40. Cette première portion est constituée par une poudre micro-cristalline, blanche, de point de fusion = 278° .

Sur cette première portion, RANWEZ opère des cristallisations successives dans l'alcool. Il obtient ainsi quatre portions fondant respectivement à 276 , 276 , 275 , 274° .

Les deux premières portions équivalent aux $2/3$ du tout.

La solution alcoolique bouillante dont la première fraction a été séparée par filtration rapide à la trompe, a été mise à refroidir et a fourni une récolte de 6 gr. 66 d'une poudre légèrement colorée en jaune, à cristaux plus volumineux que ceux de la première portion.

Le point de fusion en est de 268° .

Par cristallisations successives dans l'alcool, cette deuxième fraction a donné quatre portions fondant à 276 , 272 , 270 , 255° , la première portion dans la proportion de la moitié du tout.

La solution alcoolique, séparée de ce mélange constituant la deuxième portion, a été évaporée à 80 centi-cubes. Ce liquide concentré a fourni par refroidissement une abondante quantité d'une poudre micro-cristalline qui, après lavage et dessiccation, pesait 12 gr. 45, et colorée en jaune.

Par cristallisations successives, on obtient quatre récoltes de produits fondant à 258 , 239 , 229 , 194° .

La troisième portion représente à elle seule plus de

la moitié et la quatrième correspond au quart du produit.

Enfin le liquide alcoolique restant après élimination de cette troisième partie est de teinte jaune intense et donne, par concentration, un produit gris jaunâtre.

2° *Traitement ou Toluène.* — Pour isoler les différents produits, BANWEZ utilise un second solvant : le Toluène.

Après de nombreuses recristallisations du toluène, il isole les trois produits suivants :

a) Une poudre micro-cristalline blanche, insoluble dans l'eau, soluble dans les alcalis, soluble dans 64 parties d'alcool à 94° bouillant, presque insoluble dans le toluène froid, soluble dans 1.850 parties de toluène bouillant.

La forme microcristalline varie suivant que les cristaux prennent naissance dans l'alcool ou le toluène, mais chaque fois différente de celle du produit b.

P. F. = 276°.

Acidité = un gramme de produit neutralise vis-à-vis de la phtaléine du phénol 36 cc. 7 de solution décinormale de soude.

La quantité théorique pour le mono-nitro Gardénal est de 36 cc. 1.

Ce serait un mono-nitro Gardénal α .

b) Une poudre microcristalline blanche, insoluble dans l'eau, soluble dans les alcalis, pratiquement insoluble dans le Toluène froid, soluble dans 1.100 par-

ties de Toluène bouillant, soluble dans 55 parties d'alcool à 94° à l'ébullition.

Forme cristalline variable d'après le solvant, mais toujours différente de celle de α .

P. F. = 276°.

Acidité = un gramme neutralise 36 cc. 7 de soude N/10. C'est donc un mono-nitro-Gardénal β .

c) Une poudre cristalline, blanc jaunâtre, insoluble dans l'eau, soluble dans les alcalis, soluble dans 17 parties d'alcool à 94° bouillant, dans 2.200 de Toluène froid et 280 de Toluène à l'ébullition.

P. F. = 198°.

Acidité = un gramme neutralise 36 cc. 7 de soude N/10. C'est donc un troisième mono-nitro-Gardénal γ .

De ce qui précède, on peut conclure que la transformation du Gardénal en dérivés mononitrés est facile et spontanée et qu'elle s'effectue avec un rendement total.

MÉTHODE DE PURIFICATION ADOPTÉE

Nous avons suivi la technique de RANWEZ pour la préparation des dérivés nitrés. Pour la séparation des isomères obtenus, nous nous sommes contenté de l'alcool.

Dans nos premières purifications, nous avons pris les quantités d'alcool indiquées par cet auteur. La partie du produit brut, insoluble dans l'alcool à l'ébullition, nous a toujours donné le même point de fusion, soit 278°.

Dans la purification d'un mélange de dérivés nitrés,

obtenus par nitration de 60 gr. de Gardénal par 250 gr. d'acide sulfurique pur et 27 gr. d'azotate de potassium, nous avons pris un volume moindre d'alcool. Les 70 gr. de dérivés nitrés obtenus ont été mis dans 1.400 cc. d'alcool à 95°. Le tout a été porté à l'ébullition, que l'on a prolongée pendant dix minutes environ, le ballon ayant été au préalable muni d'un réfrigérant ascendant.

La filtration de cet alcool bouillant nous a donné 40 gr. d'un produit bien blanc, dont le point de fusion est de 278°.

Le produit qui se dépose par refroidissement de l'alcool, recueilli et séché, pèse 5 gr. 70 et a un point de fusion de 272-273°.

Le premier produit isolé ayant le même point de fusion que celui obtenu de la même façon dans les différentes purifications effectuées précédemment, nous avons conclu être en présence d'un corps bien défini.

N'ayant pu déterminer en quelle position, ortho, méta ou para se trouve le radical —NO² par rapport au reste barbiturique fixé sur le noyau benzénique, nous désignerons sous le nom de nitro-Gardénal α ce produit, et sur lequel nous avons poursuivi notre travail.

Nitro-Gardénal

Propriétés. — Le nitro-Gardénal (α) isolé dans les opérations précédentes est constitué par une poudre cristalline, d'amertume très prononcée, dont le point de fusion est de 278°.

Insoluble dans l'alcool à 95 froid et les solvants organiques usuels, très peu soluble dans l'alcool à l'ébullition, insoluble dans l'eau, il se dissout dans les solutions alcalines d'où il précipite par acidification de la liqueur.

Dosage. — Neutre au rouge de méthyle, le nitro-Gardénal est acide à la phtaléine du phénol et peut se titrer en présence de cet indicateur.

1 gramme de produit correspond à 36 cc. 1 de soude décinormale.

La façon d'opérer le dosage est la même que pour le nitro-Rutonal et sera exposée en étudiant ce corps.

Analyse. — Dosage de l'azote :

Prise d'essai = 0,05.

$\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N}/50$ absorbé = 25 cc. 5.

Azote correspondant = 0,00714.

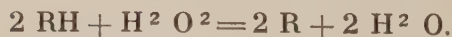
Azote % = 14,28.

Azote calculé pour la formule = 15.

Essai d'halogénéation. — M. le Professeur LEULIER, en 1923 (10), étudiant la mise en liberté de l'halogène d'un hydracide par l'eau oxygénée, détermine le mécanisme exact de la réaction et en fait une nouvelle méthode d'halogénéation de certains composés organiques.

Les halogènes se présentant à l'état naissant possèdent une capacité réactionnelle très étendue.

La réaction qui prend naissance peut être schématisée :



Les travaux ultérieurs de cet auteur, seul ou en collaboration avec ses élèves, sont venus confirmer la portée générale de la méthode en ce qui concerne les amines aromatiques et les phénols.

Appliquant cette méthode, nous avons cherché à bromer le nitro-Gardénal. L'acide bromhydrique employé était l'acide à 65° B. dont 1 cc. équivalait à 1 gr. 215 d'acide, le perhydrol dont nous nous sommes servi renfermant 30 gr. de $H^2 O^2$ %.

Nous sommes parti de 5 gr. de dérivé nitré. La quantité d'acide bromhydrique à prendre pour la préparation d'un monobromé est de 1 gr. 5, soit environ 1 cc. 5 d'acide à 65° B. Nous avons pris un léger excès d'acide, soit 2 cc.

Au dérivé nitré délayé dans de l'eau on ajoute les 2 cc. d'acide, puis, goutte à goutte, on verse du perhydrol, environ 2 cc. La quantité de perhydrol à ajouter n'a guère besoin d'être exactement déterminée, puisque nous opérons avec une quantité calculée d'acide.

Le dégagement d'halogène a été pour ainsi dire immédiat, et nous n'avons noté aucune élévation de la température du milieu, contrairement à ce qui se passe généralement quand l'halogénéation marche normalement.

Nous avons cependant laissé réagir douze heures. Le produit est alors lavé à l'eau distillée jusqu'à neutralité des eaux de lavage au tournesol. Le poids du produit séché à l'étuve à 100° était sensiblement le même que celui du dérivé nitré mis en jeu. D'autre part, le point de fusion du produit recueilli est égal à 277-78°.

Le produit nitré était donc demeuré inattaqué.

D'autres essais de bromuration opérés, soit en prenant un excès d'acide bromhydrique et la quantité juste nécessaire de perhydrol pour libérer le brome nécessaire à l'halogénéation, soit en se servant d'eau oxygénée diluée, sont également demeurés négatifs.

Préparation des Nitro-Rutonal

Séparation du Nitro-Rutonal (α)

En commençant ce travail, nous nous sommes proposé d'étudier parallèlement avec ceux du Phényl-éthyl-malonylurée, ou Gardénal, les dérivés nitrés et aminés du Phényl-méthyl-malonylurée, ou Rutonal. Aussi la préparation et la séparation des dérivés nitrés du Gardénal accomplies, nous avons procédé à celles des dérivés nitrés du Rutonal, afin de pouvoir, dans un chapitre suivant, étudier les amines correspondant à ces différents dérivés nitrés.

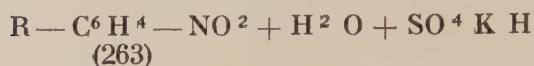
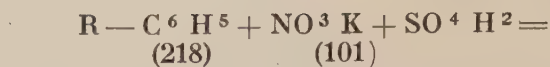
Le Rutonal, proche voisin du Gardénal, en est l'homologue inférieur. Il n'en diffère que par la substitution au groupement éthyl, fixé sur le carbone porteur des deux H acides dans la cyclomalonylurée, d'un reste méthyl.

NITRATION

Le noyau benzénique existant dans ces deux véronalides, il nous était légitime de penser que nous allions pouvoir y introduire le reste —NO^2 , comme nous venions de le faire avec le Gardénal.

La méthode de nitration a été calquée sur celle

employée avec le Gardénal. Nous avons encore la réaction :



Dans une première opération, nous avons pesé dans un bécher de 500 centi-cubes, 120 gr. d'acide sulfurique pur, dans lesquels nous avons lentement versé 25 gr. de Rutonal. La solution n'est pas complète.

Le bécher a été placé dans un cristalliseur contenant de la glace pilée, et, dans le mélange acide-Rutonal refroidi, nous avons fait tomber, par portions d'environ un gramme, 12 gr. d'azotate de potassium finement pulvérisé. On a bien soin d'agiter continuellement le mélange pour en refroidir les différentes parties. Une fois terminée l'addition de l'azotate, on est en présence d'une solution sirupeuse colorée en jaune-brun.

Le bécher est alors sorti de la glace et on laisse la nitration s'opérer pendant deux heures. La solution précédente se transforme pendant ce temps en une bouillie blanchâtre.

Au bout de ce temps, la bouillie ci-dessus est versée dans 300 cc. d'eau que l'on refroidit dans la glace pour éviter un trop grand échauffement. Il y a production d'un abondant précipité blanchâtre. On le sépare des eaux qui le baignent par filtration à la

trompe, et lave jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus acides au tournesol.

Après essorage, le produit est recueilli et séché à l'étuve. La dessiccation à cette température a pour effet de le jaunir un peu.

La réaction ci-dessus indique que 218 gr. de Rutonal doivent fournir 263 gr. de dérivé mono-nitré. Comme nous partons de 25 gr. de Rutonal, nous devons donc théoriquement isoler 30 gr. 1 de nitro-Rutonal.

Le poids sec du produit brut de nitration est de 29 gr. 30. Etant données les nombreuses manipulations que nous lui avons fait subir, les lavages copieux nécessaires pour l'élimination des dernières traces d'acide sulfurique, nous pouvons en conclure que la nitration s'est produite parfaitement.

Ce rendement suffirait à prouver que nous avons affaire à un mono-nitro-Rutonal. Un dosage d'azote, effectué sur ce produit brut, vient le confirmer.

Dosage d'azote. — Prise d'essai = 0,05.

$\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N}/50$ absorbé = 27 cc. 9.

N correspondant = 0,007812.

Azote % = 15,624.

N calculé pour la formule

$$\text{R} \begin{array}{l} \text{C}^6 \text{H}^4 - \text{NO}^2 \\ \text{CH}^3 \end{array} = 15,96$$

(R représentant le reste barbiturique.)

En opérant comme dans le cas précédent, sur 100 gr. de Rutonai, avec 50 gr. d'azote de potassium et 480 gr. d'acide sulfurique, nous sommes arrivé à 118 gr. de nitro brut, au lieu de 120 gr., quantité théorique.

Un dosage d'azote effectué sur ce produit brut nous a donné le résultat suivant :

Dosage d'azote. — Prise d'essai = 0,0566.

$\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N}/50$ absorbé = 30 cc. 84.

N correspondant = 0,008636.

N % = 15,30.

N calculé pour la formule = 15,96.

Purification

Dans les deux nitrations, les produits bruts obtenus n'étant pas les mêmes, nous devons donc avoir affaire à un mélange d'isomères.

Nous avons procédé à leur séparation par l'alcool éthylique à 95°.

Les 118 gr. de nitro-Rutonal obtenus dans la seconde nitration ont été traités par 1.600 centi-cubes d'alcool à 95. Le ballon dans lequel on opère a été muni d'un réfrigérant à air, constitué par un long tube de verre adapté au bouchon du ballon. L'alcool a été porté à l'ébullition, qui a été prolongée environ quinze minutes. La totalité du nitro-Rutonal est entrée en solution.

Par refroidissement il s'est formé un abondant dépôt cristallin. Cette première récolte a été séparée par filtration de l'alcool bien refroidi, et a été séchée à l'air. Nous avons ainsi recueilli 70 gr. d'un produit, de point de fusion égal à 218°.

La solution alcoolique a été concentrée à 200 centi-cubes par distillation de l'alcool. Cet alcool restant nous a donné par refroidissement une nouvelle ré-

colte d'un produit un peu coloré en jaune, dont le point de fusion est compris entre 211° et 213°.

En traitant par 600 cc. d'alcool à 95° les 29 gr. 30 de nitro-Rutonal brut obtenus dans la première nitration, nous avons isolé 19 gr. de produit insoluble dans l'alcool à 95° froid, de point de fusion égal à 218°.

Cette première portion, ainsi isolée, de point de fusion fixe, peut être considérée comme un produit bien défini.

La préparation de l'amino-Rutonal, l'étude du coefficient de partage du nitro-Rutonal et de l'amine correspondante, la toxicité de ces deux corps, seront faits à partir de ce dérivé nitré, dont nous allons maintenant donner les propriétés et que nous avons désigné par nitro-Rutonal (α).

***Nitro-Rutonal* (α)**

Propriétés. — Le nitro-Rutonal, préparé et isolé des deux autres isomères possibles comme il a été dit, se présente sous la forme d'une poudre blanche ou très faiblement colorée en jaune, bien cristallisée.

Sa saveur amère rappelle un peu l'âcreté de l'acide picrique.

Le point de fusion en est de 218°.

Le point de fusion du Rutonal, pris dans les mêmes conditions, est de 229°.

En général, le remplacement d'un H du noyau benzénique par un reste — NO² a pour effet d'élever le

point de fusion. Et ceci est encore de règle dans le cas du Gardénal, de point de fusion 173°, et du nitro-Gardénal (α) de point de fusion 278°.

Avec le Rutonal et son dérivé nitré, cette règle est donc en défaut.

Insoluble dans l'eau, il est soluble dans l'alcool à 95° bouillant, à raison de 9 % environ, et très peu soluble dans l'alcool froid.

Faiblement soluble dans les autres solvants organiques, il se dissout dans les solutions alcalines d'où il est précipité par addition d'acide.

Dosage. — Neutre au rouge de méthyle, le nitro-Rutonal est acide à la phtaléine du phénol et peut être dosé alcalimétriquement en présence de cet indicateur coloré.

Si 263 gr. de Rutonal correspondent à 10.000 cc. de soude N/10, un gramme de Rutonal doit neutraliser 10.000/263, soit 38 cc. de soude N/10.

Dans 30 centi-cubes d'alcool à 95°, préalablement neutralisés, nous avons dissous, par léger chauffage de l'alcool, 0,272 de nitro-Rutonal.

La neutralisation de l'alcool ayant été faite en présence de phtaléine, on peut tout de suite procéder au titrage.

Il nous a fallu 10 cc. 3 de soude N/10 pour atteindre le virage au rose, ce qui correspond à =

$$0,0263 \times 10,3 = 0,2708 \text{ de Rutonal,}$$

soit une erreur de douze milligrammes sur une prise d'essai de 0 gr. 272.

En rapportant à 100 gr. de produit, nous trouvons donc que les résultats obtenus sont les 99,55/100 des chiffres théoriques.

Analyse. — Dosage de l'Azote. — Prise d'essai = 0 gr. 05.

$\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N}/50$ absorbé = 27 cc. 8.

Azote correspondant = 0 gr. 0078.

Azote % = 15,56.

Azote calculé pour la formule = 15,96.

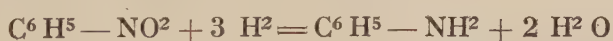
CHAPITRE III

A. — Réduction du Nitro-Gardénal (α)

1° *Procédés généraux de réduction*

La réduction des dérivés nitrés, où l'azote est directement uni au carbone, conduit aux amines.

Les dérivés nitrés, les oximes et les nitriles se prêtent le mieux à cette réaction. On obtient ainsi l'aniline, par exemple :



Diverses sources d'hydrogène naissant peuvent, à cet effet, être employées :

A. — L'hydrogénation par la méthode catalytique au nickel réduit est généralement avantageuse, et ce procédé rend d'éminents services dans la grande industrie chimique.

B. — La méthode de réduction des dérivés nitrés aromatiques par le sulfure d'ammonium ou les sulfures alcalins n'a plus guère qu'un emploi limité.

C. — La réduction à l'acide acétique et à la limaille de fer se fait très bien et cette méthode proposée en 1854 par BECHAMP n'a subi que de légères modifications. Au lieu d'acide acétique, on emploie l'acide chlorhydrique, moins coûteux. Cette méthode est utilisée dans l'industrie pour la préparation de l'aniline, des toluidines, etc...

Pour effectuer la réduction, on mélange le fer avec l'acide chlorhydrique très étendu et on ajoute alternativement, par petites portions, le corps nitré et l'acide.

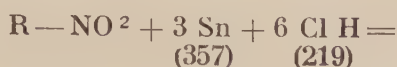
Un des avantages de cette méthode est de n'employer qu'un quarantième de l'acide exigé par la théorie. Le chlorure ferreux formé dans la première phase de la réaction se transforme, sous l'action de l'eau et du dérivé nitré, en un sel basique qui réagit à son tour avec le fer métallique en régénérant le chlorure ferreux.

D. — On peut encore employer, comme source d'hydrogène naissant, l'action de l'acide acétique sur l'amalgame de sodium, du sodium sur l'alcool absolu, des alcalis sur le fer ou sur la poudre de zinc.

E. — Les dérivés nitrés sont également réduits par l'hydrosulfite de sodium.

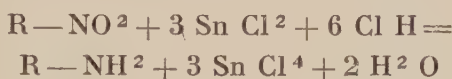
F. — L'étain et l'acide chlorhydrique conviennent particulièrement pour la réduction des dérivés nitrés aromatiques, et sont d'un maniement commode. Ils ont été employés pour la première fois en 1861, par ROUSSIN,

Dans cette réduction on est souvent tenu de prendre la quantité d'étain correspondant à la réaction :



Dans certains cas cependant, le chlorure stanneux, en présence de l'acide chlorhydrique concentré, agit comme réducteur et la quantité d'étain à employer se trouve inférieure à la quantité indiquée par l'équation.

Le chlorure stanneux formé dans cette première réaction entre en jeu, et on a :



Comme le fait FOURNEAU (11), on peut directement mettre en jeu ce procédé de réduction en dissolvant du chlorure stanneux dans de l'acide chlorhydrique concentré. Cette solution réductrice est versée, peu à peu, dans la solution du dérivé nitré dans l'eau ou l'alcool, en agitant fortement. On calculera la quantité de chlorure stanneux à prendre d'après la seconde équation, en tenant compte du fait que le chlorure stanneux du commerce contient deux molécules d'eau.

Quand le dérivé nitré est difficilement soluble dans l'eau, ou dans l'acide étendu, on ne l'introduit que par petites portions dans la solution chaude du chlorure stanneux. En général, il est inutile de chauffer pendant la réaction.

Séparation de l'Amine

Pour isoler du mélange le produit de la réduction, on peut se servir de différentes méthodes. Si la base formée est peu soluble dans l'eau et entraînable à la vapeur d'eau, on peut, après avoir neutralisé le mélange avec une solution concentrée de soude caustique, recueillir la base par distillation à la vapeur d'eau. Cette méthode n'est cependant applicable que dans un petit nombre de cas, et lorsqu'il s'agit de bases relativement stables.

Dans d'autres cas, on peut extraire la base par épuisement à l'éther. Le produit de la réduction est neutralisé par la soude en léger excès, en présence de l'éther, en refroidissant énergiquement.

Le produit de la réduction peut, dans certains cas, être isolé sous forme cristallisée. On y arrive souvent en dirigeant dans le mélange de l'acide chlorhydrique gazeux, ou de l'acide fumant. On précipite ainsi, soit la base à l'état de chlorhydrate, soit un sel double de chlorure d'étain et du chlorhydrate, ce qu'il est facile de déterminer en incinérant une parcelle sur une lame de platine. S'il reste des cendres, c'est que l'on a affaire au chlorure double.

2^o Réduction par le zinc et par l'étain

Nous avons cherché à réduire, au moyen des métaux et d'un acide, le nitro-Gardénal insoluble dans l'alcool à l'ébullition et que nous avons convenu de désigner sous le nom de dérivé (α).

Comme source d'hydrogène naissant, nous avons pris, en premier lieu, celle indiquée par RANWEZ (12), soit l'action de l'acide sulfurique dilué sur la grenaille de zinc.

Dans un ballon de 500 cc., on introduit 25 cc. d'acide sulfurique au cinquième et 4 gr. de grenaille de zinc activée par quelques gouttes d'une solution de sulfate de cuivre à 40 0/00. Puis, portion par portion, on ajoute 10 gr. de nitro-Gardénal (α). Quand l'attaque du zinc cesse de se produire, on ajoute une nouvelle quantité d'acide.

Après plusieurs heures de contact, le produit de la réduction versé dans une ampoule à décantation peut être épuisé par plusieurs traitements successifs à l'éther. L'évaporation de cet éther laisse sur les parois de la capsule un très faible résidu jaunâtre ; ce qui est imputable au peu de solubilité de l'amine dans ce solvant.

Aussi cette méthode de réduction a-t-elle été abandonnée, et nous avons eu recours à celle à l'étain et l'acide chlorhydrique concentré.

Dans un ballon d'un demi-litre, on place 10 gr. d'étain et 40 cc. d'acide chlorhydrique pur. Puis, petit à petit, on verse dans le mélange réducteur le nitro-Gardénal, soit 10 gr. On laisse l'attaque se produire et, au bout de 14 heures, on ajoute 5 gr. d'étain et 20 cc. d'acide. On laisse la réduction se faire encore pendant quelques heures. Le produit de la réduction, constitué par un liquide sirupeux dans lequel nagent de nombreux cristaux, est traité à plusieurs reprises par l'éther. Cet éther est ensuite évaporé. Après éva-

poration, il reste dans la capsule un liquide dû à la condensation de la vapeur d'eau sur les parois refroidies par l'évaporation. Quelques gouttes de ce liquide, évaporées sur lame de verre, nous ont donné un produit bien cristallisé, devenant très rapidement déliquescent. Nous nous trouvions en présence de chlorure stanneux entraîné par l'éther humide.

La solution chlorhydrique, après traitement à l'éther, est diazotée. Nous avons obtenu, par copulation avec le β -naphthol, en milieu alcalin, la coloration rouge-sang, caractéristique de l'amino-Gardénal, signalée par RANWEZ (12).

Dès maintenant, nous pouvons donc considérer l'éther comme mauvais solvant de cette amine ; et pour l'extraire du milieu réactionnel et l'isoler des produits formés pendant la réduction, nous devons recourir à un autre solvant, ou à un autre mode de séparation.

Successivement, le produit de la réduction a été traité à l'alcool-éther, au chloroforme, à l'acétone. Dans tous les cas, l'évaporation du solvant nous a laissé un faible résidu impur, sans point de fusion fixe.

L'emploi des dissolvants ayant donné des résultats défectueux, nous avons cherché à isoler l'amine, en faisant passer l'étain en solution dans un excès d'alcali. Mais la dissolution a été totale, cet excès de soude employé n'a amené aucune précipitation de l'amine.

L'amino-Gardénal formé était donc soluble dans les alcalis tout comme le Gardénal et le nitro-Gardé-

nal. Un essai de diazotation opéré sur la solution alcaline, ramenée à l'acidité par addition lente d'acide chlorhydrique a, en effet, été très positif.

Il nous fallait donc précipiter l'amine par un autre procédé.

Toujours à l'aide du mélange étain-acide chlorhydrique concentré, dans les proportions de ci-dessus, nous avons traité une nouvelle portion de nitro-Gardénal, en laissant la réduction s'opérer trois et même quatre jours après l'addition totale des réactifs. L'élévation de température consécutive était modérée par un courant d'eau froide. Sans cette précaution indispensable, la masse rosit peu à peu et l'élévation de température suffit à détruire l'amine.

Le produit de la réduction des 10 gr. de nitro-Gardénal est étendu à 800 cc. d'eau. La portion insoluble dans l'acide chlorhydrique concentré passe à peu près totalement en solution. Dans cette solution étendue de chlorhydrate de l'amine, on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré jusqu'à précipitation totale de l'étain. La liqueur, exempte d'étain, est neutralisée par du *bicarbonate de soude*. On obtient un produit faiblement coloré en jaune, bien cristallisé, qui, desséché, a un poids de 4 gr. 25 et dont le point de fusion, pris au bloc de MAQUENNE dans les conditions indiquées, est de 210°.

Pour en déterminer la nature, nous avons eu recours à des réactions qualitatives. Ces réactions qualitatives, d'une part, et, d'autre part, les dosages d'azote effectués et dont nous donnerons les résultats en traitant de l'amino-Gardénal, nous permettent de

considérer comme étant de l'amino-Gardénal le produit que nous avons isolé.

277 gr. de nitro-Gardénal correspondant à 242 gr. d'amine, les 10 gr. de dérivé mis en jeu doivent donner 8 gr. 91 de base, si le rendement est théorique.

Nous avons obtenu seulement 4 gr. 25 de base. Le rendement obtenu est donc environ moitié du rendement théorique.

Dans une autre expérience, nous avons traité séparément la partie qui, après réduction, est insoluble dans l'acide chlorhydrique concentré et la solution chlorhydrique.

La partie insoluble était dissoute dans l'eau et traitée par l'hydrogène sulfuré. Nous avons, alors, constaté que la presque totalité de l'amine restait en combinaison avec l'étain dans la portion insoluble, tandis que la solution chlorhydrique entraînait la majeure partie de l'étain et très peu d'amine.

TECHNIQUE ADOPTÉE

L'élimination totale de l'amine constituant la partie la plus longue de l'opération, nous l'avons en grande partie évitée en opérant comme suit ; et ce mode de préparation et de séparation est celui que, dans la suite, nous avons toujours suivi.

30 cc. d'acide chlorhydrique pur sont mis dans un ballon et on y ajoute 10 gr. d'étain. Petit à petit, on y verse 20 gr. de nitro-Gardénal, puis 30 cc. d'acide pur. On laisse en contact trois jours. Au bout de ce temps, nouvelle addition d'acide, soit 20 cc.

Le précipité est séparé de la solution acide par filtration à la trompe à eau, sur plusieurs épaisseurs de papier filtre dur, et lavé avec une nouvelle quantité d'acide chlorhydrique. Il reste sur le filtre un corps bien cristallisé, un peu rosé, sur lequel un essai de diazotation donne un résultat positif, et laissant à l'incinération un résidu blanc.

Le corps obtenu, comme on le verra plus loin, est un chlorure double d'amino-Gardénal et d'étain.

Ce chlorostannate, dissous dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique, a été traité à l'hydrogène sulfuré pour en précipiter l'étain. On porte la liqueur à l'ébullition, ce qui permet d'avoir par filtration une liqueur claire. La solution chaude a été neutralisée au bicarbonate de soude. L'alcalinité a été atteinte sans qu'il se soit produit de précipité. C'est que l'amine a passé en solution dans l'eau chargée de carbonate de soude, carbonate formé par action de l'eau bouillante sur le bicarbonate.

L'addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique produit une précipitation abondante de l'amine, qui se trouve être mieux cristallisée que dans la précipitation par le bicarbonate en solution froide.

Comme dans les opérations précédentes, le rendement a été inférieur à 50 %.

PURIFICATION

Le précipité obtenu, bien essoré à la trompe, est lavé à l'eau jusqu'à élimination totale du chlorure de sodium, formé dans la neutralisation de la solution

chlorhydrique de l'amine par le bicarbonate de soude.

L'amino-Gardénal étant un peu soluble dans l'eau, ce lavage a pour effet de diminuer un peu le rendement indiqué.

La purification de l'amine sera poussée jusqu'à élimination totale du chlorure de sodium dans les eaux de lavage, ce que l'on estimera par l'essai à l'azotate d'argent.

Mais l'addition d'azotate d'argent dans ces eaux de lavage produit toujours un précipité, l'amine n'étant pas complètement insoluble et donnant avec ce réactif un sel argentique.

Ce précipité passant en solution dans l'acide azotique, il sera facile de le différencier du chlorure d'argent qui précipiterait et resterait insoluble dans l'acide azotique, si l'amine n'avait pas été suffisamment lavée.

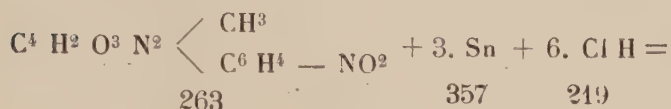
B. — Réduction du Nitro-Rutonal (α)

Avant de passer en revue les propriétés de l'amino-Gardénal et de ses sels, nous allons indiquer la préparation de l'amine correspondant à la phénylméthylmalonylurée, ou Rutonal.

Nous sommes parti du dérivé nitré insoluble dans l'alcool à 95° froid.

Le mode de réduction adopté a été celui à l'étain

et l'acide chlorhydrique pur, dans les proportions indiquées par l'équation :



Dans un ballon de 500 cc. nous avons mis 10 cc. d'acide chlorhydrique pur et 7 gr. d'étain ; puis, portion par portion, nous avons ajouté 10 gr. de nitro-Rutonal, en agitant continuellement le mélange et refroidissant sous un courant d'eau.

Une fois terminée l'addition du dérivé nitré dans le mélange réducteur, on y verse encore 30 cc. d'acide pur. Il y a prise en masse du produit qui se trouve un peu coloré en rose.

On laisse le tout en contact trois jours. Au bout de ce temps, on ajoute 20 cc. d'acide chlorhydrique, et la réduction est encore poussée pendant six jours.

La partie insoluble dans l'acide chlorhydrique est alors séparée de la solution par filtration à la trompe à eau, sur filtre renforcé. On l'essore bien et lave à l'acide chlorhydrique pur pour enlever le chlorure d'étain. Le précipité est séché à l'air.

Comme nous l'avons fait pour le Gardénal, nous avons cherché à déterminer la nature du précipité obtenu. Le résultat du dosage du chlore et de l'azote, que nous rapporterons plus loin, prouve que nous n'avons pas affaire à un chloro-stannate, comme dans

le cas du Gardénal. Nous obtenons, d'emblée, le chlorhydrate de la base, insuffisamment lavé à l'acide chlorhydrique, car il renferme un peu d'étain. Pour éliminer complètement ce métal, le produit brut a été traité par 500 cc. environ d'eau tiède. La solubilisation a été, pour ainsi dire, totale. Cette solution est soumise à l'hydrogène sulfuré, et portée à l'ébullition pour détruire le soufre colloïdal qui s'est formé ; elle a été neutralisée, encore chaude, par du bicarbonate de soude. La neutralité ayant été dépassée, et, partant, l'amine passant en solution, l'addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique provoque la formation d'un précipité bien cristallisé un peu coloré en jaune.

Un dosage d'azote nous a prouvé que nous sommes bien en présence d'amino-Rutonal. Nous avons obtenu ainsi 3 gr. 85 de produit sec, de point de fusion égal à 223°.

Partant de 10 gr. de dérivé nitré, nous devons, si le rendement est théorique, obtenir 8,86 d'amine. Le rendement est donc sensiblement les 44/100 du rendement théorique.

La technique suivante nous a permis de l'améliorer un peu.

Nous sommes parti de 20 gr. de nitro-Rutonal et avons respecté les proportions d'étain et d'acide chlorhydrique indiquées plus haut. La réduction a été laissée s'opérer pendant quatre jours. La liqueur, débarrassée de l'étain et froide, a été neutralisée par le bicarbonate de soude, elle a fourni un précipité abondant qui, essoré, lavé rapidement à l'alcool, puis à

l'éther et séché à l'air libre, pèse 12 gr. Point de fusion : 224°.

Le rendement était donc passé de 44 à 67 %.

L'amine ainsi obtenue ne se trouve pas être aussi bien cristallisée que celle obtenue par alcalinisation de la solution chaude du chlorhydrate.

Purification de la base

Les différentes portions d'amino-Rutonal obtenues dans ces réductions doivent être soigneusement lavées à l'eau pour éliminer toute trace de chlore, qui peut s'y trouver à l'état de chlorure de sodium.

L'amine brute est donc lavée à l'eau distillée jusqu'à ce que les eaux de lavage, acidulées par l'acide azotique, ne précipitent plus par addition d'azotate d'argent.

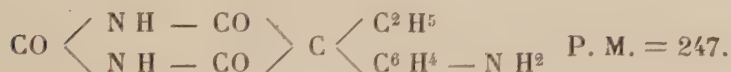
On lave alors rapidement à l'alcool, puis à l'éther. Le point de fusion obtenu après purification, pris au bloc de MAQUENNE, est de 226°, celui du Rutonal, pris dans les mêmes conditions étant de 229°.

CHAPITRE IV

Etude de l'Amino-Gardénal et de ses Sels

AMINO-GARDÉNAL

Préparé comme il l'a été indiqué, l' amino-Gardénal répond à la formule :



Cet amino-Gardénal se présente sous forme d'une poudre bien cristallisée, faiblement colorée si la dessiccation a été opérée à la température ordinaire, plus colorée en jaune si elle a été faite à plus haute température. Le point de fusion est de 211° pour l'amine précipitée de la solution de son chlorhydrate par le bicarbonate de soude.

En solution alcoolique saturée à chaud, et abandonnée à elle-même pendant plusieurs jours, nous avons obtenu une cristallisation en volumineux cristaux incolores et dont le point de fusion, un peu su-

périeur à celui de l'amine directement précipitée par le bicarbonate de soude, était égal à $+ 213^{\circ}$.

Soluble dans la proportion de 1,94 % d'eau à $15-20^{\circ}$, cette amine est beaucoup plus soluble dans l'eau chaude qui la laisse déposer par refroidissement.

Peu soluble dans les solvants organiques tels que l'éther, l'acétone, le chloroforme, elle est plus soluble dans l'alcool éthylique à 95° qui en dissout 7,40 % à la température ordinaire.

Propriétés chimiques. — L'amino-Gardénal est soluble dans les alcalis. Les acides la dissolvent quand ils sont suffisamment dilués. Avec l'acide chlorhydrique au 1/10 par exemple, il y a solubilisation, puis bientôt il se dépose le chlorhydrate de la base.

Action des indicateurs colorés. — Neutre au rouge de méthyle et à l'hélianthine, l'amino-Gardénal est acide à la phtaléine.

Cette particularité pour une base d'être acide à la phtaléine s'explique par ce fait que le groupement —NH^2 de l'amino-Gardénal est en somme neutralisé par les groupements électronégatifs de la molécule et l'on sait, au surplus, que l'aniline est sans action sur le même indicateur.

Nous nous servons, dans la suite, de cette propriété pour doser alcalimétriquement la base.

Préparation du Diazo-Gardénal. — Une propriété commune aux amines primaires, et signalée dans le cas de l'amino-Gardénal par RANWEZ, est leur faculté de se transformer, sous l'action de l'acide azoteux, en diazoïques, à condition d'opérer à basse température.

On prépare extemporanément l'acide azoteux en ajoutant dans la solution chlorhydrique de l'amine, du nitrite de sodium. Comme on opère en milieu chlorhydrique, on aura, non pas le diazoïque lui-même, mais le chlorhydrate du diazo-phényl-éthyl-malonylurée.

Azoïques dérivés. — On connaît les propriétés des diazoïques et leur facile copulation avec les phénols. Nous avons essayé ces réactions avec notre amine. L'amino-Gardénal mis en solution dans de l'eau acidulée par de l'acide chlorhydrique et cette solution plongée dans un mélange d'eau et de glace, est diazotée par addition de quelques gouttes d'une solution de nitrite de soude à 20 %. Le diazo-Gardénal prend immédiatement naissance et reste en solution dans le liquide, à la dilution où on opère.

Cette solution de chlorure de diazo-Luminal peut servir à effectuer un très grand nombre de réactions de coloration avec des composés phénoliques variés.

La réaction avec le β -naphtol est extrêmement sensible et brillante. A une petite portion de la solution de chlorure de diazo-Gardénal que l'on vient de préparer, on ajoute quelques parcelles de β -naphtol. On agite quelque temps, puis on alcalinise par la lessive de soude.

Il se produit une coloration rouge-sang extrêmement intense par formation de β -naphtol-azo-Gardénal.

En opérant avec l' α -naphtol, on obtient une coloration rouge intense de même ordre que la précédente,

Nous avons cherché à fixer la limite de sensibilité de la réaction avec le β -naphtol.

Dans 20 cc. d'eau additionnés de 2 gouttes d'acide chlorhydrique, nous avons dissous 0 gr. 197 d'amino-Gardénal. La solution refroidie dans la glace a été additionnée de V gouttes de solution de nitrite de soude à 20 %. Le produit de la diazotation a été étendu à 110 cc.

A 1 cc. de la solution, on a ajouté une parcelle de β -naphtol et II gouttes de soude : nous avons obtenu une coloration rouge intense.

1 cc. de la solution précédente, correspondant par conséquent à 0 gr. 00179 d'amino-Gardénal, a été étendu à 10 cc. et sur 1 cc. de cette solution, soit 0 gr. 000179 d'amine, nous avons fait la copulation avec le β -naphtol. Nous avons obtenu une coloration rose pâle.

La réaction de diazotation et copulation avec le β -naphtol est donc sensible à environ 2/10 de milligramme d'amino-Gardénal en solution dans 1 cc. d'eau.

La solution du chlorure de diazoluminal nous a également permis de préparer des azoïques avec les phénols suivants :

Le Phénol donne le Phénol-azo-Gardénal, de coloration brun foncé.

La résorcine fournit une coloration *brun-orange* intense, due à la résorcine azo-Gardénal.

Son isomère, la pyrocatéchine, donne la pyrocatéchine-azo-Gardénal, de coloration rouge Bordeaux.

Dans ces mêmes conditions, l'acide salicylique

donne une coloration jaune d'or, ainsi que la Vanilline.

Le salol fournit cette même teinte.

Continuant la série des azoïques formés par copulation du chlorure de diazo-Gardénal avec les phénols, RANWEZ (12) prépare la phloroglucine-azo-luminal, de coloration rouge-brun intense ;

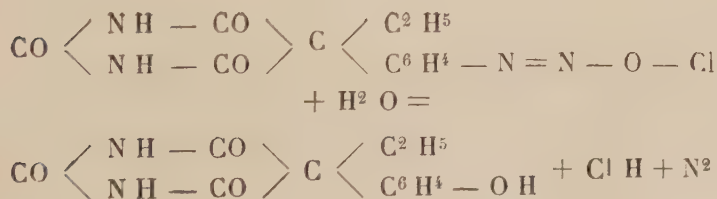
le Gaïacol-azo-Gardénal, de coloration jaune brun intense ;

et l'Eugénol-azo-Gardénal, de coloration très vive rouge-cerise.

Une précaution, indispensable à prendre, pour la préparation des diazoïques, consiste à refroidir à 0° le milieu où on effectue la diazotation.

En opérant à la température ordinaire, les deux atomes d'azote sont, en effet, arrachés à la molécule du diazoïque et on tombe sur un phénol. Par exemple, le chlorure de diazo-benzène donne le phénol ordinaire.

En opérant de la même façon avec le chlorure de diazo-Gardénal, nous devions donc obtenir le phénol suivant :



Il n'en est rien. Le diazoïque formé est stable à chaud. Pour nous en rendre compte, nous avons utilisé la solution du diazoïque portée à l'ébullition. A

quelques centimètres cubes de cette solution, nous avons ajouté une parcelle de β -naphtol, puis alcalinisé par la lessive de soude. La coloration rouge sang apparaît immédiatement et est, elle-même, *stable à l'ébullition*.

Réaction de la phénylcarbylamine. — Une réaction commune aux amines primaires est la formation de carbylamine, par action de la potasse et du chloroforme.

Quelques centigrammes du produit ont été dissous dans l'alcool. A la solution obtenue, on ajoute de la potasse en bâtons et quelques gouttes de chloroforme. On chauffe alors modérément. Le liquide entre bientôt en effervescence et il se dégage des vapeurs caractéristiques de cet iso-nitrile, d'odeur particulièrement accentuée et repoussante.

Formation de l'aniline. — La distillation sèche de l'amine en présence de potasse sèche, opérée dans un tube en pyrex pourvu d'un tube à dégagement, donne des vapeurs à odeur de goudron que l'on peut condenser dans un tube refroidi convenablement.

Sur ce produit huileux étendu d'eau, nous avons pu caractériser l'aniline, par les réactions suivantes données par cette amine :

1° Quelques centimètres cubes de la solution additionnés d'un excès de soude, puis d'hypobromite de soude, donnent un précipité rouge Kermès ;

2° Une autre fraction de la solution alcalinisée par la soude et additionnée alors d'hypochlorite de soude donne une coloration rouge violacée ;

3° Sur le reste de la solution additionnée d'un peu de phénol et de soude, puis portée à l'ébullition, l'addition d'hypochlorite de soude fait naître une jolie coloration bleue.

Cette formation d'aniline par destruction partielle de la molécule, nous permet de dire que le groupement $\text{—C}^6\text{H}^4\text{—NH}^2$ existe à coup sûr dans le corps en expérience.

Action du Xanthydrol. — On sait, d'après les recherches de R. FABRE (13) que les véronalides sont susceptibles de se combiner au xanthydrol dans certaines conditions. Les atomes hydrogènes des groupes —NH— compris entre deux groupements électro-négatifs, acquièrent par ce fait des propriétés acides et deviennent facilement substituables par des métaux monovalents, tel Ag, Na, K. Ces H peuvent également entrer en réaction avec l'OH mobile du Xanthydrol.

Une molécule de Xanthydrol se fixe sur chacun des deux H et on obtient un dixanthylvéronalide.

Le mode opératoire à employer est le même que celui dont s'est servi R. FOSSE pour la préparation de la dixanthylurée. Dans le cas qui nous occupe, la réaction n'est pas quantitative.

Nous avons opéré comme suit (14) :

0 gr. 10 de produit est dissous dans 1 cc. d'acide acétique. A cette solution on ajoute 0 gr. 20 de Xanthydrol et on porte à l'ébullition quelques minutes. On laisse refroidir quelques heures. Le précipité est recueilli et lavé à l'alcool méthylique bouillant. On

sèche et sur le produit sec, on détermine le point de fusion instantanée.

C'est ainsi que le Dial donne un dérivé xanthylé fondant à 242-43°, celui du Véronal fondant à 245-46°, celui du Gardénal à 218-19°.

Nous avons préparé le dérivé dixanthylé du Ruto-nal et le point de fusion trouvé a été de 325°.

Partant de l'amino-Gardénal, et suivant la technique utilisée pour les Véronalides, nous avons cherché à obtenir des dérivés xanthylés. Nous n'avons jamais observé de précipitation même après plusieurs jours.

Le Gardénal fournissant un dixanthyl-Gardénal, nous sommes donc amené à conclure que le groupement —NH^2 fixé sur le noyau aromatique, ôte aux H des NH, la faculté d'entrer en combinaison avec l'OH du Xanthydrol ; neutralise, en quelque sorte, leur acidité.

D'autre part, ADRIANI, partant de l'aniline, a préparé un dérivé xanthylé dans lequel le reste Xanthyl vient se placer en para par rapport au groupement amine.

Le reste $\text{C}^6\text{H}^4\text{—NH}^2$ de l'amino-Gardénal devrait donc pouvoir entrer en réaction avec le Xanthydrol pour donner un mono-xanthyl-amino-Gardénal.

Ce dérivé ne prenant pas naissance, nous sommes amené à cette conclusion que l'H en para par rapport au groupement —NH^2 est déjà substitué. Ce raisonnement nous conduit à considérer l'amine étudiée comme étant la para amino-Gardénal, et le nitro-Gardénal, que nous avons appelé (α), serait lui-même

le para nitro-Gardénal. Mais ceci est une hypothèse qu'il demanderait d'autres vérifications.

Halogénéation. — L'halogénéation des amines par la méthode de A. LEULIER s'étant montrée féconde, nous avons cherché à l'appliquer à l'amino-Gardénal en suivant la technique déjà rapportée au nitro-Gardénal.

Comme dans le cas précédent, les essais de bromuration sont demeurés sans résultats. A la fin de l'opération, on recueillait l'amine non halogénée.

Action de la potasse. — Quand on projette du Gardénal ou du Rutonal sur de la potasse en fusion, il se dégage des vapeurs à odeur de miel acacia.

En traitant de la même façon l'amino-Gardénal, il y a production immédiate de vapeurs à odeur de goudron.

Action du bichlorure de mercure. — Le bichlorure de mercure en solution aqueuse à 5 % ajouté, goutte à goutte, à une solution aqueuse de Gardénal, ne donne pas de précipité, même à chaud. Si on verse cette même solution, goutte à goutte, dans une solution aqueuse de l'amine, il y a formation immédiate d'un précipité gélatineux abondant, soluble dans une trace d'acide chlorhydrique.

Action de l'azotate d'argent. — Une solution aqueuse d'azotate d'argent versée, goutte à goutte, dans la solution aqueuse de l'amine, produit un précipité soluble dans l'acide azotique.

Action du permanganate de potassium. — Si l'on verse quelques gouttes d'une solution de permanga-

nate de potassium à 10 % dans 5 cc. d'une solution saturée de Gardénal, il n'y a pas décoloration.

Il en est de même si on opère avec la solution saturée de nitro-Gardénal.

En opérant avec la solution d'amino-Gardénal, ou de Phanodorme, il y a décoloration du permanganate et formation de sous-oxydes de manganèse.

Dosage. — La solution aqueuse de Gardénal est acide à la phtaléine du phénol. On peut penser à un dosage alcalimétrique possible de ce corps.

Si une molécule de soude neutralise une molécule de Gardénal pour le transformer en dérivé monosodé, un centi-cube de soude décijnormale équivaldra à 0,0232 de Gardénal.

Les prises d'essai ont été dissoutes dans l'alcool qui est le meilleur solvant du véronalide. Le Gardénal a été directement dosé.

1° Prise d'essai = 0,295.

NaOH N/10 absorbée = 10 cc. 5.

Gardénal correspondant = 0,290.

2° Prise d'essai = 0,388.

NaOH N/10 absorbée = 16,2.

Gardénal correspondant = 0,375.

Cette méthode de dosage donne donc de bons résultats avec le Gardénal. L'amine dérivée se comportant de la même façon vis-à-vis de la phtaléine, nous avons cherché à la doser en opérant de même. Dans ce cas, un centimètre cube de NaOH N/10 correspondra à 0,0247 d'amine.

1° Prise d'essai = 0,320.

NaOH N/10 absorbée = 12 cc. 25.

Amine correspondante = 0,302.

2° Prise d'essai = 0,25.

NaOH N/10 absorbée = 0 cc. 5.

Amine correspondante = 0,238.

Analyse

Les différentes réactions qualitatives indiquées dans le courant de ce chapitre, et les dosages précédents, tendent à prouver que nous sommes bien en présence de l'amine.

Les dosages d'azote qui suivent apportent une preuve nouvelle en faveur de la formule adoptée.

1° Prise d'essai = 0 gr. 05.

SO⁴H² N/50 absorbé = 29 cc. 4.

N correspondant = 0,0082.

N % = 16,40.

2° Prise d'essai = 0 gr. 0514.

SO²H⁴ N/50 absorbé = 30,25.

N correspondant = 0,0085.

N % = 16,53.

3° Prise d'essai = 0 gr. 05.

SO⁴H² N/50 absorbé = 30 cc.

N correspondant = 0,0084.

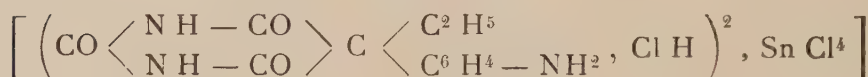
N % = 16,80.

N calculé pour la formule indiquée = 17.

CHLOROSTANNATE D'AMINO-GARDÉNAL

Préparation. — Dans la réduction du nitro-Gardénal, en vue de l'obtention de l'amine correspondante, nous avons observé la formation d'un produit bien cristallisé, qui reste insoluble dans l'acide chlorhydrique concentré.

Ce produit isolé du milieu réactionnel par filtration à la trompe, et lavé à l'acide chlorhydrique concentré pour enlever l'étain non combiné avec la base, constitue le chlorure double d'étain et d'amino-Gardénal, répondant à la formule suivante, comme le prouvent les résultats de l'analyse que nous rapportons plus bas :



P.M. = 828.

Propriétés. — Il se présente sous forme bien cristallisée, légèrement coloré en rose quand il est humide, mais devenant blanc par la dessiccation.

Son point de fusion est situé vers 240°.

Assez soluble dans l'eau il s'y dissocie au bout de quelques instants en donnant un léger louche puis on observe bientôt la formation d'un précipité gélatineux d'hydrate stannique, qui passe en solution quand on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique.

Pour 100 gr. de produit, ce sel doit contenir 14,37 d'étain.

Analyse.

Pour en déterminer la constitution, nous avons procédé aux dosages du chlore, de l'azote et de l'étain :

1° *Dosage du chlore.* — Prise d'essai = 0,0875.

$\text{NO}^3 \text{Ag N}/10$ employé = 6 cc.

Chlore correspondant = 0,0213.

Chlore % = 24,34.

Cl calculé pour la formule admise = 25,72.

2° *Dosage de l'azote.* — Prise d'essai = 0,0572.

$\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N}/50$ absorbé = 20 cc. 9.

Azote correspondant = 0,0058.

Azote % = 10,20.

Azote calculé pour la formule = 10,14.

3° *Dosage de l'étain.* — La prise d'essai a été mise en solution dans de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique et dans la solution on a fait passer pendant 40 minutes un courant d' $\text{H}^2 \text{S}$. On s'assure que la solution est alors complètement débarrassée de l'étain. Le précipité de sulfure d'étain est recueilli sur filtre, lavé et séché à l'étuve, puis incinéré dans un creuset taré pour le transformer en oxyde :



Prise d'essai = 0,517.

Poids du résidu = 0,0875.

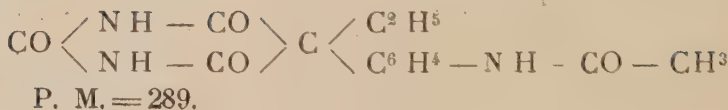
Sn (en Sn O^2) pour 100 gr. de produit = 17.

Sn (en Sn O^2) calculé pour la formule = 18,23.

Nous avons été amené à penser à la formule donnée ci-dessus pour le chlorostannate, par analogie avec le chlorure double obtenu dans la préparation de l'aniline par réduction du nitro-benzène par l'étain et l'acide chlorhydrique. Par refroidissement du milieu réactionnel, il arrive qu'il se dépose un corps de formule : $[(\text{C}^6 \text{H}^5 - \text{N H}^2, \text{Cl H})^2, \text{Sn Cl}^4]$.

L'analyse que nous avons faite du produit isolé est venue confirmer cette façon de voir.

ACÉTYL-AMINO GARDÉNAL

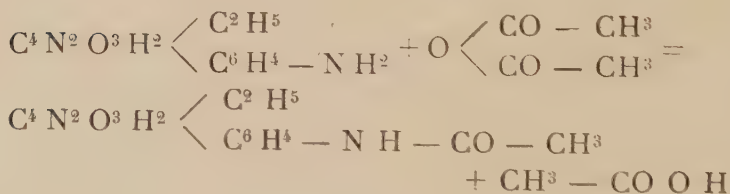


Préparation. — Dans un erlenmeyer de 100 centi-cubes surmonté d'un long tube effilé, on chauffe au B. M. à l'ébullition, pendant 1 heure environ, cinq grammes d'amino-gardénal et cinq centi-cubes d'anhydride acétique.

Au bout de ce temps, on détruit l'excès d'anhydride par addition d'eau et en portant quelques minutes à l'ébullition.

L'acétyl-amino-gardénal cristallise par refroidissement de la solution.

Il s'est produit la réaction suivante :



Le poids sec du produit obtenu est de 5 gr. 25.

247 gr. d'amine correspondant à 289 de dérivé acétylé, 5 grammes de la base auraient dû nous fournir 5 gr. 85 de ce dérivé. Le rendement est donc égal à $5,25 \times 100$

— 5,85 —, soit environ les 90/100 du rendement théorique, une partie du dérivé acétylé restant en solution.

Analyse.

Sur le produit obtenu, nous avons fait la réaction de diazotation et copulation avec le β -naphтол. *Elle a été négative.*

Quelques centigrammes de produit additionnés d'acide sulfurique pur et chauffés avec de l'alcool dégagent des vapeurs à odeur d'acétate d'éthyle. Un groupement — CO — CH_3 s'est donc fixé sur le groupement aminé.

Les résultats des dosages d'azote viennent confirmer la formule indiquée :

1° Prise d'essai = 0,0473.

$\text{SO}_4 \text{H}_2$ N/50 absorbé = 22,5.

N correspondant = 0,0063.

N % = 13,32.

N calculé pour la formule adoptée = 14,53.

2° Prise d'essai = 0,05.

$\text{SO}_4 \text{H}_2$ N/50 absorbé = 25 cc.

N correspondant = 0,0070.

N % = 14.

3° Prise d'essai = 0,05.

$\text{SO}_4 \text{H}_2$ N/50 absorbé = 25 cc.

N correspondant = 0,007.

N % = 14.

Propriétés. — Peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau bouillante.

P. F. = 162-163°.

Etude des sels

CHLORHYDRATE D'AMINO-GARDÉNAL

Répond à la formule : $R-NH^2$, Cl H (R représentant le reste barbiturique).

P. M. = 283,5.

Préparation. — Est obtenu en dissolvant l'amine dans l'acide chlorhydrique dilué. Par concentration de la solution l'amine se dépose.

On filtre, essore, lave rapidement à l'alcool et sèche le produit.

Propriétés. — Très bien cristallisé, les cristaux sont légèrement colorés en jaune.

Soluble dans l'eau, peu soluble dans les solvants organiques.

P. F. = 260°.

La solution aqueuse est acide au rouge de méthyle, au tournesol, hélianthine, phtaléine. L'addition d'alcali libère la base qui passe en solution si l'on dépasse la neutralité.

Cette solution précipite par l'azotate d'argent, le précipité obtenu étant insoluble dans l'acide azotique.

Dosage. — L'amino-gardénal étant neutre au rouge de méthyle, la propriété du chlorhydrate d'être acide à cet indicateur permet un dosage alcalimétrique.

1° Prise d'essai = 0,125.

Soude N/10 saturée = 4 cc. 6.

H Cl correspondant = 0,0168.

H Cl % = 13,44.

Acide calculé pour la formule indiquée = 14,7.

2° Prise d'essai = 0,413.

Na OH N/10 absorbée = 15 cc.

H Cl correspondant = 0,055.

H Cl % = 13,25.

AZOTATE D'AMINO-GARDÉNAL

NO^3H , NH^2 — R.

P. M. = 310.

Préparation. — S'obtient en dissolvant la base dans l'acide azotique au dixième. La solution obtenue est concentrée jusqu'à formation de pellicule. Par refroidissement l'azotate cristallise.

Propriétés. — Soluble dans l'alcool, un peu dans l'eau, peu soluble dans les autres solvants organiques. Ce sel est acide au rouge de méthyle, à l'hélianthine, à la phtaléine. La solution aqueuse additionnée d'azotate d'argent ne précipite pas, ou très faiblement.

Dosage. — L'acidité du sel au rouge de méthyle permet un dosage alcalimétrique.

1° Prise d'essai = 0 gr. 201.

Na OH N/10 saturée = 6 cc. 5.

NO^3H correspondant = 0 gr. 041.

NO^3H % = 20,30.

NO^3H calculé pour la formule indiquée = 20,32.

2° Prise d'essai = 0 gr. 265.

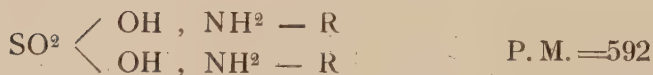
Na OH N/10 absorbée = 8 cc. 4.

NO^3H correspondant = 0 gr. 053.

NO^3H % = 20.

SULFATE D'AMINO-GARDÉNAL

Préparation. — On le prépare en dissolvant l'amine dans un excès d'acide sulfurique dilué au dixième. La liqueur obtenue laisse par concentration déposer le sulfate :



Propriétés. — Un peu plus coloré que le chlorhydrate, le sulfate est également bien cristallisé ; soluble dans l'eau. La solution aqueuse est acide aux mêmes indicateurs colorés que celle du chlorhydrate.

L'addition de chlorure de baryum dans la solution de sulfate produit un précipité insoluble dans l'acide chlorhydrique.

Dosage. — On peut doser alcalimétriquement l'acide du sel, en présence de rouge de méthyle.

Prise d'essai = 0 gr. 08.

Soude N/10 saturée = 13 cc.

SO⁴ H² correspondant = 0,013.

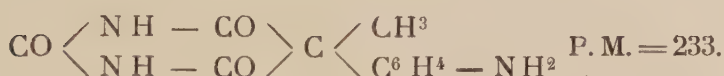
SO⁴ H² % = 16,25.

SO⁴ H² calculé pour la formule adoptée = 16,15.

Etude de l'Amino-Rutonal et de ses Sels

AMINO-RUTONAL

Propriétés. — L'amino-rutonal répond à la formule :



Préparé comme il a été indiqué, on l'obtient sous forme de poudre cristalline brillante, très légère, douce au toucher, un peu colorée en jaune. Cette coloration tient vraisemblablement à sa facile altération, surtout en solution alcaline ; il y a oxydation du produit et la solution devient jaune-brun. Il en est d'ailleurs de même pour l'amino-gardénal.

De la solution aqueuse saturée à l'ébullition, l'amine précipite par refroidissement sous forme d'aiguilles.

Assez soluble dans l'eau froide (voir coefficient de partage), l'amino-rutonal est plus soluble dans l'eau chaude. Peu soluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène, un peu plus soluble dans l'acétone, il est soluble dans l'alcool à 95° froid à raison de 10 pour

1.000 cc. environ. Soluble dans les acides dilués et les solutions alcalines.

Propriétés chimiques. — Son point de fusion est de 226°. Les acides insuffisamment dilués le dissolvent, mais il se forme bientôt un précipité du sel correspondant.

Neutre au tournesol, au rouge de méthyle et à l'hélianthine, l'amino-rutonal est acide à la phtaléine. Nous nous expliquons cette propriété par analogie avec la façon dont se comporte l'aniline vis-à-vis de cet indicateur et que nous avons déjà rappelée en traitant de l'amino-gardénal.

Formation d'aniline. — La distillation de l'amino-rutonal en présence de potasse sèche doit avoir pour effet de détruire une partie de la base et de donner de l'aniline, tout comme l'amino-gardénal.

Le distillat obtenu, étendu d'eau, donne, en effet, les réactions suivantes de l'aniline :

1° Formation d'un précipité Kermès, par addition d'hypobromite de soude ;

2° En additionnant de soude, puis de phénol la solution que l'on porte à l'ébullition et à laquelle on ajoute alors de l'hypochlorite de soude, il y a formation d'une coloration bleue.

Réaction de la carbylamine. — En opérant comme nous l'avons indiqué pour l'amino-gardénal, il se dégage des vapeurs à odeur caractéristique, repoussante.

Préparation du diazo-rutonal. — Se prépare comme le diazo-gardénal, et est aussi stable.

La copulation avec les phénols étudiés pour l'aminogardénal donne les azoïques correspondants, de colorations vives, intenses et identiques à celles obtenues avec le diazo-gardénal.

Action du bichlorure de mercure. — La solution aqueuse à 5 % de bichlorure de mercure ajoutée goutte à goutte à une solution d'aminorutonal produit un précipité soluble dans l'acide chlorhydrique ; cette même précipitation n'ayant pas lieu avec le rutonal.

Action de l'azotate d'argent. — Comme dans le cas de l'aminogardénal, l'azotate d'argent donne un précipité quand on l'ajoute à la solution aqueuse d'aminorutonal et le précipité est soluble dans l'acide azotique.

Action du permanganate de potassium. — En solution aqueuse à 10 %, le permanganate de potasse ajouté à une solution saturée de rutonal ou nitrorutonal n'est pas décoloré.

Avec l'amine, le permanganate est immédiatement réduit.

Dosage. — Comme le gardénal, le rutonal peut être dosé alcalimétriquement en présence de phtaléine.

Une molécule de soude correspondant à 218 gr. de rutonal, un centi-cube de soude N/10 équivaldra donc à 0 gr. 0218 de rutonal.

De la même manière on peut doser l'aminoruto-

nal. Dans ce cas, un centi-cube de soude N/10 correspondra à 0,0233 d'amine.

1° Prise d'essai = 0,270.

Na OH N/10 absorbée = 11 cc. 2.

Amine correspondant = 0,260.

2° Prise d'essai = 0,285.

Na OH N/10 absorbée = 11,75.

Amine correspondant = 0,274.

Dosage d'azote

1° Prise d'essai = 0 gr. 05.

SO⁴ H² N/50 absorbé = 31 cc. 7.

N correspondant = 0,0089.

N % = 17,80.

2° Prise d'essai = 0 gr. 05.

SO⁴ H² N/50 absorbé = 31 cc. 1.

N correspondant = 0,0087.

N % = 17,40.

3° Prise d'essai = 0 gr. 041.

SO⁴ H² N/50 absorbé = 25 cc. 75.

N correspondant = 0,0073.

N % = 17,80.

Azote calculé pour la formule



ACÉTYL-AMINO-RUTONAL

Préparé comme l'acétyl-amino-gardénal par action de l'anhydride acétique sur l'amino-rutonal.

Peu soluble dans l'alcool, même à l'ébullition, l'éther, le chloroforme.

Point de fusion = 260° .

RÉACTIONS. — a) *Essai de diazotation et copulation avec le benzo-naphtol négatif* ;

b) Traité par de l'acide sulfurique concentré et de l'alcool, à chaud, il y a dégagement de vapeurs à odeur d'acétate d'éthyle.

Dosages d'azote. — 1° Prise d'essai = 0 gr. 049.

$\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N}/50$ absorbé = 26 cc. 5.

Azote correspondant = 0 gr. 0074.

Azote % = 15,10.

Azote calculé pour la formule = 15,27.

2° Prise d'essai = 0,05.

$\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N}/50$ absorbé = 27 cc.

Azote correspondant = 0,0076.

Azote % = 15,17.

Azote calculé pour la formule = 15,27.

2° Prise d'essai = 0,040.

$\text{SO}^4 \text{H}^2 \text{N}/50$ absorbé = 21 cc. 8.

N correspondant = 0,0061.

N % = 15,20.

CHLORHYDRATE D'AMINO-RUTONAL

Poids moléculaire = 269,5.

Le mode de préparation est identique à celui du sel correspondant de l'amino-gardénal, leurs propriétés étant également sensiblement les mêmes.

Dosage de l'acide chlorhydrique

1° Indicateur = tournesol.

Prise d'essai = 0 gr. 112.

Na OH N/50 absorbé = 22 cc.

Acide chlorhydrique correspondant = 0 gr. 016.

Cl H % = 14,10.

Cl H calculé pour la formule = 13,54.

2° Indicateur = rouge de méthyle.

Prise d'essai = 0,207.

Na OH N/50 absorbé = 37 cc.

Acide chlorhydrique correspondant = 0 gr. 027.

Cl H % = 13,04.

Dosage du chlore (méthode Charpentier)

1° Prise d'essai = 0,224.

NO³ Ag N/10 absorbé = 8 cc. 3.

Chlore correspondant = 0,030.

Cl % = 13,38.

Cl calculé pour la formule = 13,17.

2° Prise d'essai = 0,42.

NO³ Ag N/10 absorbé = 1 cc. 6.

Chlore correspondant = 0,056.

Cl % = 13,30.

AZOTATE D'AMINO-RUTONAL

Préparation. — Est obtenu en dissolvant dans de l'acide azotique au dixième l'amino-rutonal. Par concentration de la solution, l'azotate se dépose.

Propriétés. — Se présente sous la forme d'une poudre cristalline, faiblement colorée en jaune.

Soluble dans l'eau, ce sel est peu soluble dans les solvants organiques.

Son action vis-à-vis des réactifs indicateurs est la même que celle des autres sels — et on peut doser alcalimétriquement l'acide du sel en présence de rouge de méthyle :

Dosage. — 1° Prise d'essai = 0,178.

Na OH N/10 saturée = 5 cc. 9.

NO³ H correspondant = 0,037.

NO³ H % = 20,80.

NO³ H calculé pour la formule =

NO³ H, NH² — R (P. M. = 296) = 21,27.

2° Prise d'essai = 0,184.

Na OH N/10 absorbée = 6 cc. 2.

NO³ H correspondant = 0,039.

NO³ H % = 21,19.

CHAPITRE V

Influence des substitutions sur les hypnotiques du groupe des phénylmalonylurées

Les composés du groupe des uréides sont doués de propriétés physiologiques spéciales et, dans le cas des Véronalides, d'une action hypnotique manifeste.

La fixation sur ces noyaux de radicaux C^2H^5 , C^6H^5 , C^3H^5 , intervient pour modifier cette propriété dans un sens déterminé.

Cette variation des propriétés hypnotiques peut s'expliquer comme pour les anesthésiques, par le fait que les radicaux interviennent pour modifier les solubilités des hypnotiques dans les liquides de l'organisme et contribuer ainsi à leur pénétration plus ou moins intense dans les cellules vivantes.

La théorie du coefficient de partage, indiquée par MEYER (15) et OVERTON (16), pour juger de la valeur des anesthésiques, s'applique aussi dans le cas des

hypnotiques et se trouve confirmée par les déterminations faites par TIFFENEAU dans la série des uréides.

Ces composés ont un pouvoir hypnotique qui croît en raison inverse de leur solubilité, ce qui confirme la règle de RICHET, relative à la toxicité des hypnotiques, et en raison directe du coefficient de partage, conformément à la théorie de MEYER et OVERTON.

Ce coefficient de partage a surtout été étudié en fonction des substituants neutres, tels CH_3 , C_2H_5 , C_4H_9 ...

L. VELLUZ (4) l'a étudié en fonction de l'indice d'iode, c'est-à-dire en fonction de la non-saturation plus ou moins grande des lipides utilisés comme solvants.

Il arrive aux conclusions suivantes :

1° La dissolution des hypnotiques par les lipides est influencée par la présence dans ces lipides de groupes — OH, — COOH et de liaisons éthyléniques.

2° Le coefficient de partage d'un hypnotique entre l'eau et un lipide est lié, par une relation de proportionnalité directe, à l'indice d'iode de ce lipide.

Nous nous proposons d'étudier l'influence de la saturation partielle, de la nitration, de l'amination sur le coefficient de partage. Nos recherches ont porté sur l'éthylcyclohexénylmalonylurée ou Phanodorme, sur l'éthyl, et la méthylphénylmalonylurée et leurs dérivés nitrés et aminés.

COEFFICIENT DE PARTAGE

Avant de passer en revue les résultats obtenus, nous définirons ce qu'est le coefficient de partage, et la façon de le déterminer.

BERTHELOT et JUNGFLAISCH (17) ont montré que lorsqu'on met un corps en présence de deux solvants non miscibles et tels qu'il puisse se dissoudre dans chacun d'eux, ce corps se partage toujours entre les deux solvants suivant une relation simple, quels que soient les volumes et les concentrations respectifs des dissolvants.

Le rapport C^1/C^2 des concentrations dans chaque solvant pris à volume égal est sensiblement constant, et ce rapport constitue le coefficient de partage.

Désignons par a et x les concentrations d'une substance donnée dans un solvant A, avant et après agitation avec un solvant B non miscible. Le coefficient de partage K est donné par la relation :

$$K \frac{A}{B} = \frac{a - x}{x} \times \frac{v}{v'}$$

relation où v et v' désignent respectivement, v le volume du solvant A, v' celui de B après agitation.

DÉTERMINATION DE CE COEFFICIENT

Nous avons opéré sur des solutions aqueuses saturées à chaud et abandonnées quelques jours à la température du laboratoire.

Pour obtenir une émulsion homogène des deux sol-

vants, en l'espèce l'eau et l'huile d'olive, nous avons suivi la technique de L. VELLUZ (4).

Dans un flacon, bouchant à l'émeri, de deux cents centimètres cubes environ, nous avons mesuré 50 centicubes d'huile, et, à l'aide d'une burette graduée, nous avons versé la solution aqueuse d'hypnotique lentement, centi-cube par centi-cube, à raison de 2 centicubes environ par minute, et en agitant continuellement le flacon.

Lorsque toute la solution aqueuse a été versée, on agite énergiquement pendant quelques minutes. On obtient ainsi une émulsion homogène, stable pendant une ou deux heures. Après centrifugation, nous avons filtré plusieurs fois sur filtre en papier et avons évaporé une partie aliquote de la solution aqueuse à l'étuve à 100°.

Dans tous les cas, nous avons employé des volumes égaux des deux solvants. La formule précédente devient donc :

$$K = \frac{a - x}{x}$$

puisque $v = v'$.

Nous rapportons, dans le tableau suivant, les chiffres obtenus.

Les solubilités indiquées avant et après agitation avec l'huile sont les moyennes de deux, trois déterminations et plus, faites sur chacune des solutions considérées.

	Solubilité pou 1000 cc dans l'eau, avant agitation = A		Solubilité % après agitation X		Coefficient de partage K
Soneryl ..	3,82 3,84	} 3,83	1,03 1,012	} 1,021	2,75
Dial	1,36 1,32	} 1,34	0,7877 0,8125	} 0,80	0,68
Phano- dorm.	1,84 1,70 1,74	} 1,76	1,00 1,18 0,92	} 1,03	0,70
Gardénal.	0,89 0,89 0,87 0,88	} 0,88	0,35 0,30 0,35	} 0,333	1,65
Nitrogar dénal ...	0,30 0,38	} 0,34	0,25 0,21	} 0,23	0,47
Amino- gardénal.	1,94 1,94	} 1,94	1,86 1,84	} 1,85	0,048
Acétyl- amino- gardénal.	0,37 0,37 0,36	} 0,366	0,390 0,414	} 0,402	0
Rutonal .	0,664 0,64 0,652	} 0,652	0,380 0,388	} 0,384	0,71
Nitro- rutonal .	0,290 0,230 0,270 0,260	} 0,2625	0,234 0,224 0,260	} 0,236	0,10
Amino- rutonal .	3,44 3,452	} 3,446	3,32 3,30	} 3,31	0,04
Acétyl- amino- rutonal .	1,78 1,80 1,68 1,72	} 1,745	1,71 1,60	} 1,65	0,05

1° Si nous considérons la colonne des solubilités dans l'eau nous voyons que la nitration du gardénal et du rutonal a pour effet de diminuer la solubilité.

Au contraire la fixation d'un groupe NH_2 , sur le noyau benzénique des deux véronalides augmente cette solubilité, de même que la saturation partielle du gardénal qui aboutit au Phanodorme.

2° Sans être d'une valeur absolue, le coefficient de partage d'un corps peut donner des indications sur la valeur d'un produit au point de vue physiologique, si l'on admet, avec OVERTON et MEYER que l'activité hypnotique d'un corps croît en raison directe de ce coefficient de partage.

Le sonéryl, le gardénal, le rutonal, le dial possèdent un coefficient de partage élevé. La théorie d'OVERTON et MEYER admise, ils doivent donc être pourvu d'une activité hypnotique manifeste.

D'autre part, les amines étudiées, plus solubles dans l'eau et de coefficient de partage faible, ne doivent pas posséder cette propriété physiologique. Il en sera de même, et pour la même raison, des dérivés acétylés correspondant.

Les dérivés nitrés du gardénal et du rutonal, de coefficients de partage à peine supérieurs à ceux des amines, ne doivent pas non plus être hypnotiques, ou l'être très faiblement.

Nous donnerons, dans le chapitre suivant, les résultats de l'expérimentation sur le cobaye des différents produits préparés par nous.

Les phénomènes observés nous renseigneront sur l'action physiologique de ces produits, en même temps

qu'ils confirmeront la façon de voir de ci-dessus. En effet, si l'administration de gardénal et de rutonal amène le sommeil, et si celle des amines reste sans action, dans les mêmes conditions, ce sera évidemment une preuve nouvelle en faveur de la théorie d'OVERTON et MEYER.

CHAPITRE VI

Expérimentation physiologique des produits préparés Etude de leur toxicité

Parallèlement à l'expérimentation physiologique sur le cobaye des dérivés nitrés, aminés et acétylés du gardénal et du rutonal, nous avons mené celle de ces deux hypnotiques.

Leur faible solubilité dans l'eau ne nous a guère permis de les étudier par injections hypodermiques. Le mode d'administration employé a été l'ingestion, sous forme de pilules.

Ayant, pour un même corps, expérimenté sur différents cobayes nous avons soigneusement relevé les phénomènes observés : mort ou survie des animaux, variations de leur température, que nous rapportons ci-dessous et qui nous permettront de tirer quelques conclusions.

Gardénal

1° Cobaye 670 grammes.

Température normale = $37^{\circ}6$. La température normale est celle relevée chez l'animal quelques instants avant l'ingestion du produit.

Administration de 0,25.

Sommeil profond après 75 minutes. Puis l'animal se refroidit et meurt.

2° Cobaye 380 grammes.

Température normale = $38^{\circ}7$.

Ingestion de 0 gr. 10. Deux heures après l'animal est dans le coma. Reste dans cet état plus de 36 heures et meurt.

3° Cobaye 500 grammes.

Température normale = $38^{\circ}85$.

Ingestion de 0 gr. 10. La température baisse et tombe à $35^{\circ}9$ en moins de 3 heures. Coma d'environ 36 heures, puis l'animal revient à lui.

Nitro-gardénal

1° Cobaye 350 grammes.

Température = $38^{\circ}8$.

Ingestion de 0 gr. 50. Trois heures après la température est de $37^{\circ}9$. Pas de sommeil.

2° Cobaye 490 grammes.

Température = $38^{\circ}6$.

Ingestion de 0 gr. 40. Deux heures après, la température est de $38^{\circ}5$.

3° Cobaye de 490 grammes.

Température = $38^{\circ}5$.

Ingestion de 0 gr. 50. Deux heures et demie après, la température est égale à 38°.

Amino-gardénal

1° Cobaye 580 grammes.

Température = 38°1.

Ingestion de 0 gr. 50. Au bout de 1 h. 3/4, la température est tombée à 37°1, sans que l'animal ait présenté la moindre envie de sommeil.

2° Cobaye 460 grammes.

Température = 38°15.

Ingestion 0 gr. 50. Deux heures et demie après, la température est de 37°5.

3° Cobaye 445 grammes.

Température = 38°9.

Ingestion 0 gr. 40. Deux heures après, la température est de 38°5.

4° Cobaye 410 grammes.

Température = 38°7.

Ingestion 0 gr. 50. Deux heures après, la température = 37°7.

Rutonal

1° Cobaye 620 grammes.

Ingestion de 0 gr. 50. Sommeil. Coma puis mort.

2° Cobaye 460 grammes.

Ingestion de 0 gr. 25. Coma et mort.

3° Cobaye 435 grammes.

Ingestion 0 gr. 12. Sommeil. Ne meurt pas.

4° Cobaye 360 grammes.

Ingestion 0 gr. 06. Assoupissement de l'animal.

5° Cobaye 350 grammes.

Température = $38^{\circ}9$.

Ingestion de 0 gr. 10. Phases d'immobilité.

La température au bout de 2 h. 30 n'a pas varié.

6° Cobaye 450 grammes.

Température = $38^{\circ}6$.

Ingestion de 0 gr. 10. Pas de variation de la température au bout de 2 heures.

Nitro-rutonal

1° Cobaye 430 grammes.

Température = $38^{\circ}8$.

Ingestion de 0 gr. 50. Deux heures après, pas de changement de température.

2° Cobaye 490 grammes.

Température = $38^{\circ}3$.

Ingestion de 0 gr. 50. Deux heures après, température = $37^{\circ}9$.

3° Cobaye 450 grammes.

Température = $38^{\circ}75$.

Ingestion de 0 gr. 40. Deux heures après température = $38^{\circ}4$.

Amino-rutonal

1° Cobaye 460 grammes.

Température = $38^{\circ}55$.

Ingestion 0 gr. 50. Après 2 heures, température = $37^{\circ}7$.

2° Cobaye 450 grammes.

Température = $38^{\circ}4$.

Ingestion 0 gr. 40. Trois heures après, température = $37^{\circ}55$.

3° Cobaye 430 grammes.

Température = $38^{\circ}35$.

Ingestion 0 gr. 40. Deux heures après, température = $37^{\circ}5$.

4° Cobaye 450 grammes.

Température = $38^{\circ}75$.

Ingestion 0 gr. 40. Deux heures après, température = $38^{\circ}7$.

5° Cobaye 485 grammes.

Température = $38^{\circ}55$.

Ingestion 0 gr. 50. Deux heures après, température = $37^{\circ}7$.

Une première conclusion s'impose après examen de ces faits, à savoir que la nitration et l'amination du gardénal et du rutonal abaissent la toxicité de ces deux corps, — le gardénal étant plus toxique que le rutonal.

C'est ainsi que dans nos expériences, 30 centigrammes de gardénal, ou 60 de rutonal, sont mortels pour 1 kilogramme de cobaye ; l'administration de 1 gr. 20 et plus d'amine correspondante pour un même poids d'animal étant sans aucun effet toxique.

Lors de l'étude du coefficient de partage, nous étions amené, par application des lois de RICHET, OVERTON et MEYER — supposées d'application générale — à considérer gardénal et rutonal comme bons hypnotiques — le gardénal l'emportant sur le rutonal — et

les amines correspondantes comme dépourvues de cette propriété physiologique.

Les phénomènes observés viennent confirmer cette façon de voir et apporter une preuve nouvelle en faveur de ces lois.

Le gardénal, à la dose de 0 gr. 10, ou le rutonal, à dose un peu supérieure, administrés à un cobaye de 500 grammes, provoquent chez celui-ci un sommeil profond — des quantités très supérieures d'amine restent sans effet.

Par suite de troubles graves, amenant la mort si la quantité ingérée a été suffisante, gardénal et rutonal font tomber de plusieurs degrés la température des cobayes. Cette chute de la température ne peut être considérée comme un effet spécifique de ces corps, mais plutôt comme la conséquence des perturbations que nous signalions tout à l'heure.

Les amines, sans amener le sommeil ni provoquer de troubles sensibles chez l'animal, semblent, au contraire, agir uniquement sur la température. Les chutes de température, obtenues deux heures environ après l'ingestion, ont été de 7/10 et un degré avec l'amino-gardénal, de huit et neuf dixièmes de degré pour l'amino-rutonal.

Pour n'être pas élevé, cet abaissement de la température normale du cobaye n'est pourtant pas à négliger, étant connues, surtout, les difficultés que l'on éprouve quand il s'agit de faire tomber, seulement de quelques dixièmes de degré, la température d'un animal en parfaite santé.

Conclusions

I. — Nous avons préparé les dérivés nitrés du Gardénal et du Rutonal. Les dérivés nitrés du rutonal n'ont pas été précédemment préparés, du moins à notre connaissance.

II. — Il ne semble pas que la nitration donne naissance à un produit unique.

III. — La réduction de ces dérivés nitrés nous a conduit aux amines correspondantes. Nous avons préparé ces corps et déterminé quelques-unes de leurs propriétés.

IV. — Quoique douées de propriétés peu basiques ces amines donnent des sels. Nous en avons préparé et étudié quelques-uns.

V. — Les variations des coefficients de partage du Gardénal et du Rutonal ont été étudiées en fonction des substituants $-\text{NO}_2$ et $-\text{NH}_2$.

Nous avons été amené à conclure que la nitration et l'amination abaissent la valeur du coefficient de partage, l'amination l'abaissant plus que la nitration.

Cette diminution du coefficient coïncide avec la disparition des propriétés hypnotiques.

VI. — La nitration et l'amination de ces deux mêmes corps abaissent fortement leur toxicité : c'est ainsi que l'administration de 1 gr. 20 et plus d'amine, ou de 1 gr. 40 de dérivé nitré, pour 1 kilogramme de cobaye, ne provoque aucun effet toxique.

VII. — L'amination qui a pour effet de faire disparaître les propriétés hypnotiques du Gardénal et du Rutonal, fait apparaître, semble-t-il, des propriétés hypothermisantes.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LEULIER.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 25 Octobre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- (1). TIFFENEAU et ARDELY. — (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 1923.)
- (2). VAN ECKOUT. — (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 1907, t. LVII, 338.)
- (3). TIFFENEAU. — La pharmacologie en 1928. (*Paris Médical*, 16 juin 1928, n° 24, p. 542-543.)
- (4). L. VELLUZ. — Sur les propriétés biochimiques des liaisons éthyléniques. (*Thèse Doct. Sciences*, Lyon, 1928.)
- (5). E. FOURNEAU. — (Préparation des médicaments organiques, p. 57-58.)
- (6). G. ARNOUX. — Sur l'halogénéation des toluidines et de la métaxylydine assymétrique. (*Thèse Doct. Pharm.*, Lyon, 1930.)
- (7). SISLEY et DAVID. — Le dosage de l'azote par le procédé Kjeldahl appliqué à l'analyse des matières colorantes et des produits intermédiaires. (*Bull. Soc. Chim.*, 1929, t. XLV, p. 312-324-3.)
- (8). SISLEY. — (*Bull. Soc. Chim.*, 1889, t. XXI, p. 708.)
- (9). RANWEZ. — Réaction caractéristique du luminal. (*Journal de Pharm. de Belgique*, n° 23, 8 juin 1924.)
- (10). A. LEULIER. — Contribution à l'étude de quelques emplois de l'eau oxygénée. (*Thèse Pharm. Sup.*, Lyon, 1923.)

- Sur quelques dérivés chlorés et bromés obtenus à l'aide du mélange des hydracides correspondants et de l'eau oxygénée. (*Bull. Soc. Chim.*, 1924, t. XXXV, p. 1325.)
- La bromuration du paranitrophénol. (*Bull. Soc. Chim.*, 1926, t. XXXIX, p. 29.)
- (11). FOURNEAU et BARRELET. — Contribution à l'étude des anesthésiques locaux dérivés de la pipérazine. (*Bull. Soc. Chim.*, décembre 1929.)
- (12). RANWEZ. — Réactions caractéristiques du luminal (seconde série). (*Journal Pharm. Belgique*, n° 28, juillet 1924.)
- (13). R. FABRE. — (*Journ. Pharm. et Chimie*, t. XXVI, p. 241, 1922; t. XXVII p. 339, 1923.)
- (14). CROLAS, MOREAU et A. LEULIER. — Précis de pharmacie chimique. (*Veronalides et xanthydrol*, p. 549-550.)
- (15). MEYER. — (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 1899, t. XLII, p. 109.)
- (16). OVERTON. — Studien über die Narkose, 1901, Iéna.
- (17). BERTHELOT et JUNGFLEISCH. — (*Journal de Physique et Chimie*, 1872.)

Ouvrages généraux consultés avec profit :

- LEBEAU et COURTOIS. — Traité de pharmacie chimique (Masson, Paris, 1929).
- CROLAS, MOREAU et A. LEULIER. — Précis de pharmacie chimique (Maloine, Paris, 1929).
- L. HUGOUNENQ et G. FLORENCE. — Principes de pharmacodynamie (Masson, Paris, 1928).
- L. LAUNOY. — Cours de pharmacodynamie (Guillon, Paris).
- Ch. DENIGÈS, L. CHEELE et A. LABBAT. — Précis de chimie analytique (Maloine, Paris, 1930).
- Th. WEYL et CORNUBERT. — Les méthodes de la chimie organique (Dunod, Paris, 1921).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
<i>Chapitre Premier.</i> — Identification des produits obtenus	17
<i>Chapitre II.</i> — Préparation et séparation des Nitro- Gardénal	27
Nitro-Gardénal (α)	37
Préparation et séparation des Nitro-Rutonal...	41
Nitro-Rutonal (α)	46
<i>Chapitre III.</i> — Réduction du Nitro-Gardénal (α)..	49
Réduction du Nitro-Rutonal (α).....	58
<i>Chapitre IV.</i> — Amino-Gardénal	63
Chlorostannate d'Amino-Gardénal	73
Acétyl-Amino-Gardénal	76
Chlorhydrate d'Amino-Gardénal	78
Azotate d'Amino-Gardénal	79
Sulfate d'Amino-Gardénal	80
Amino-Rutonal	81
Acétyl-Amino-Rutonal	84
Chlorhydrate d'Amino-Rutonal	85
Azotate d'Amino-Rutonal	86
<i>Chapitre V.</i> — Influence des substituants sur les hypnotiques du groupe des Phénylmalonylurées	89
<i>Chapitre VI.</i> — Expérimentation physiologique des produits préparés. Etude de leur toxicité....	97
CONCLUSIONS	103
BIBLIOGRAPHIE	105



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 IMPRIMEURS-ÉDITEURS 00 00

00 42, QUAI GAILLETON, 42 00

00 00 00 00 LYON 00 00 00 00



